

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Мальков Виктор Сергеевич

РАЗРАБОТКА ОСНОВ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА ГЛИКОЛЬУРИЛА И
ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

2.6.10 – Технология органических веществ

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант
Доктор химических наук, профессор
Бакибаев Абдигали Абдиманатович

Томск 2026

Оглавление

Введение	7
1 Методы синтеза гликольурилов и их химические свойства (обзор литературы)	21
1.1 Общие сведения о гликольурилах и методы их синтеза	21
1.1.1 Общие сведения о гликольуриле	21
1.1.2 Методы синтеза гликольурилов	24
1.1.3 Методы синтеза 2-замещённых гликольурилов	31
1.1.4 Методы синтеза 2,4-дизамещённых гликольурилов	33
1.1.5 Синтез 2,6- и 2,8-дизамещённых гликольурилов	33
1.1.6 Синтез 2,4,6-тризамещённых гликольурилов	39
1.1.7 Синтез 2,4,6,8-тетразамещённых гликольурилов	40
1.1.8 Синтез пропелланов	46
1.2 Химические свойства гликольурилов	50
1.2.1 Галогенирование гликольурилов	50
1.2.2 Ацилирование гликольурилов	55
1.2.3 N-нитрозирование и N-нитрование гликольурилов	60
1.2.4 Фосфорилированные производные гликольурила	64
1.2.5 Гидроксиметильные производные гликольурила	67
1.2.6 Синтез макроциклов с использованием гликольурилов	72
2 Экспериментальная часть	77
2.1 Синтез гликольурилов	77
2.2 Физико-химические методы анализа гликольурилов	96
2.2.1 ИК-спектроскопия	96
2.2.2 Метод спектроскопии ЯМР	96
2.2.3 Определение температуры плавления	96
2.2.4 Анализ методами ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС и ГПХ	96
2.2.5 Метод тонкослойной хроматографии	98
2.2.6 Метод газовой хроматографии и ГХ-МС	98

2.3	Методики получения материалов и подготовки к испытаниям.....	99
2.3.1	Методика получения лабораторных образцов карбаминоформальдегидных смол	99
2.3.2	Методика прессования лабораторных образцов древесностружечных плит.....	100
2.3.3	Методики испытания КФС и клеевых систем на их основе.....	101
2.3.4	Методы определения свойств ДСП.....	104
2.3.5	Анализ показателей ТАГУ при испытаниях его в качестве активатора отбеливания.....	106
2.3.6	Методы исследования физико-механических и биологических свойств композиционных плёночных материалов, модифицированных продуктами конденсации гликольурилы и глиоксалево́й кислоты	106
2.3.7	Методы исследования физико-механических и химических свойств продуктов конденсации гликольурилы и глиоксалево́й кислоты.....	122
2.3.8	Методики анализа агрохимических показателей при использовании гликольурилы в качестве удобрения.....	126
3	Результаты и обсуждение	132
3.1	Синтез гликольурилы и его замещённых производных	132
3.1.1	Разработка технологии получения гликольурилы.....	132
3.1.2	Синтез производных гликольурилы в присутствии ОЭДФ	145
3.1.3	Синтез тетраацетилгликольурилы с использованием фосфорсодержащих катализаторов	148
3.1.4	Синтез N-нитрозогликольурилов	159
3.1.5	Синтез кукурбит[6]урилы с использованием ОЭДФ	167
3.1.6	Синтез производных гликольурилы и глиоксалево́й кислоты.....	174
3.2	Результаты исследования химических превращений N-замещённых производных гликольурилы.....	177
3.2.1	Изучение химических свойств N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурилы.....	177

3.2.2 Изучение ацетилирующих свойств N-ацетильных производных гликольурила.....	196
4 Результаты практических испытаний гликольурила и его производных	202
4.1 Применение гликольурила в качестве модификатора КФС для получения низкотоксичных ДСП	202
4.1.1 Разработка способа модификации КФС гликольурилом.....	202
4.1.2 Расчёт узла ввода гликольурила в реактор синтеза модифицированных КФС	214
4.1.3 Промышленная апробация модификации КФС гликольурилом .	221
4.2 Применение N,N,N,N-тетраацетилгликольурила в качестве компонента синтетических моющих средств	223
4.2.1 Оценка физико-химических и технологических показателей активатора ТАГУ в сравнении с ТАЭД	224
4.2.2 Изучение эффективности ТАГУ в качестве активатора отбеливания в сочетании с перкарбонатом натрия в водном растворе в сравнении с ТАЭД	226
4.2.3 Динамика изменения массовой доли активного кислорода в водном растворе при оптимальном соотношении ПКН : ТАГУ при различных температурах.....	229
4.2.4 Проверка стабильности гранулированного стабилизированного ПКН в присутствии ТАГУ в сравнении с ТАЭД	232
4.2.5 Проверка стабильности энзимов (протеазы) в сочетании с ПКН и активаторами отбеливания	233
4.2.6 Оценка моющей и отбеливающей способности модельной рецептуры порошкообразного СМС	234
4.3 Применение гликольурила для получения композиционных плёночных материалов	237
4.3.1 Общие характеристики плёночных материалов, модифицированных гликольурилом.....	237
4.3.2 Анализ полученных композиционных плёночных материалов...	242

4.4 Применение N-гидроксикарбоксиметилпроизводных гликольурила в качестве дезинтегратора при получении твёрдых лекарственных форм	254
4.5 Применение гликольурила в качестве удобрения пролонгированного действия и стимулятора роста растений	259
4.5.1 Оценка влияния гликольурила на посевные качества семян сельскохозяйственных культур	259
4.5.2 Влияние гликольурила на рост и развитие сельскохозяйственных культур	262
4.5.3 Оценка последствий норм внесения гликольурила в почву (второй год)	266
4.5.4 Влияние обработки семян и норм локального внесения гликольурила на фенологию развития и морфометрические параметры пшеницы	268
4.5.5 Влияние способов и доз внесения гликольурила на характеристики фотосинтеза и показатели почвы	271
4.5.6 Результаты внесения гликольурила под ягодные культуры	273
5 Выводы	276
Список сокращений и условных обозначений	279
Список использованной литературы	281
Приложение А – Принципиальная технологическая схема производства гликольурила (опытная установка)	313
Приложение Б – Гликольурил. Технические условия	315
Приложение В – Принципиальная технологическая схема производства гликольурила (промышленная установка)	316
Приложение Г – Принципиальная технологическая схема производства тетраацетилгликольурила	318
Приложение Д – Принципиальная технологическая схема производства КФС	320
Приложение Е – Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 1 % масс. гликольурила	322

Приложение Ж – Акт промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе КФС, модифицированной 1 % масс. гликольурила.....	323
Приложение И – Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 2 % масс. гликольурила.....	324
Приложение К – Акт промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе КФС, модифицированной 2 % масс. гликольурила.....	325
Приложение Л – Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 3 % масс. гликольурила.....	326
Приложение М – Акт промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе КФС, модифицированной 3 % масс. гликольурила.....	327
Приложение Н – Отчёт об испытаниях тетраацетилгликольурила.....	328
Приложение П – Отчёт о прикладных научных исследованиях Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии (промежуточный).....	330
Приложение Р – Отчёт о прикладных научных исследованиях Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии (заключительный).....	333
Приложение С – Отчёт о сравнении профилей высвобождения лекарственных препаратов «Венлафаксин».....	338
Приложение Т – Отчёт о НИР «Исследование азотных удобрений пролонгированного действия на основе производных глиоксаля (на примере гликольурила)».....	339
Приложение У – Отчёт о НИР «Исследование азотных удобрений пролонгированного действия на основе производных глиоксаля (на примере гликольурила) в лабораторных и полевых условиях».....	341

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия и химическая технология гликольурилов внесла существенный вклад в создание научных и технологических основ синтеза азотсодержащих гетероциклов и нашла широкое применение в различных областях человеческой жизнедеятельности. Благодаря разрабатываемым и усовершенствованным методам синтеза, особый интерес представляет практическая область использования гликольурилов, на основе которых в настоящее время выпускаются в промышленных масштабах: дезинфицирующие вещества и лекарственные препараты, стабилизаторы для синтеза полимеров, взрывчатые вещества и их компоненты и т.д. В последние десятилетия бурно развивается новое направление в химии гликольурилов – создание макроциклических соединений с уникальными контролируемыми свойствами на основе гликольурила и его производных (кукурбит[n]урилы, бамбус[n]урилы, тиара[n]урилы) и формирование супрамолекулярных систем с их участием. Супрамолекулярные вещества, полученные на основе гликольурилов, предложены в качестве материалов со свойствами «молекулярного узнавания», вспомогательных веществ – пролонгаторов для лекарственных препаратов, компонентов полупроводниковых композиций и молекулярных сенсоров для анализа амфифильных компонентов.

На сегодняшний день основные подходы к синтезу гликольурилов связаны с реакциями, затрагивающими атомы азота, включая N-алкилирование, N-ацилирование, N-галогенирование, N-нитрование и N-гидроксиметилирование. Тем не менее, условия получения такого рода соединений и их технологические аспекты изучены недостаточно полно для промышленного освоения.

Для большинства известных методов получения гликольурилов и супрамолекулярных систем на их основе существует ряд недостатков: длительное время синтеза, необходимость присутствия сильных минеральных и органических кислот в органических растворителях или применение сложных каталитических систем.

Поиск новых синтетических стратегий для получения гликольурилов и их химических превращений с хорошей селективностью в мягких условиях и сопровождающиеся простотой выделения целевых продуктов, в последнее время определяется необходимостью учёта экологичности проводимых химических процессов, что в совокупности системно актуализирует данную проблему. Кроме того, несмотря на большое разнообразие синтетических подходов к получению гликольурила и его производных, в настоящее время отсутствует целенаправленный и системный подход к разработке и внедрению практически ориентированных технологий на основе гликольурилов, ведущих к созданию разнообразных химических продуктов.

Степень разработанности темы исследования. Традиционные методы синтеза гликольурилов заключаются в конденсации соответствующих мочевины с 1,2-дикарбонильными соединениями в присутствии различных минеральных и органических кислот [Creaven, 2004; Kravchenko, 2018; Usha, 2021; Olyaei, 2025]. Такой синтетический подход позволил получить широкий ряд незамещенных по атомам азота гликольурилов, гликольурилов с циклическими фрагментами [Кравченко, 2005; Wu, 2013]. Представляют научный интерес реакции синтеза гликольурилов с использованием в качестве катализаторов ионных жидкостей и различных комплексов биологически активных веществ [Mehta, 2024]. Другой путь к получению гликольурилов пролегает через использование в качестве синтона 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов (ДГИ) – интермедиатов в последующем образовании гликольурилов [Кравченко, 2007]. Синтез N - производных гликольурила в большинстве своем базируется на применении типовых процессов (конденсации, алкилирования, ацилирования, галогенирования и др.) в присутствии кислотных или основных катализаторов [Kabieva, 2023]. Особое внимание синтезу ряда производных гликольурила уделено в работах Cow с сотр. (Cow, 1997, 1998, 2003). Показано, что «скрученная» геометрия молекул –N-замещенных гликольурилов – является ключевым фактором, модулирующим реакционную способность (Matta, 2003).

В последние десятилетия бурно развивается новое направление в химии гликольурилов – создание макроциклических соединений с уникальными контролируемыми свойствами на основе гликольурила и его производных – (кукурбит[n]урилов, бамбус[n]урилов, тиара[n]урилов и формирование супрамолекулярных систем с их участием. Супрамолекулярные вещества, полученные на основе гликольурила, исследуют в качестве компонентов органических полупроводниковых материалов [Isaacs, 2012, Kim, 2014], вспомогательных веществ для лекарственных препаратов: пролонгаторов и молекулярных контейнеров контролируемого высвобождения [Isaacs, 2018; Fedorishin, 2026], материалов со свойствами «молекулярного узнавания» и молекулярных сенсоров для экспрессного анализа амфифильных компонентов: поверхностно-активных веществ, бактериальных эндо-токсинов и биогенных аминов [Isaacs, 2016]. Кукурбит[n]урилы выступают перспективными молекулами для адресной доставки лекарств [Walker, 2011; Colaco, 2025].

Вышеуказанные исследования отражают некоторые особенности синтеза гликольурилов и их производных, однако практически не рассматривают вопросы их химического поведения с позиции технологического оформления целевых процессов. Узким местом в химии и технологии гликольурилов является технологическое и аппаратное оформление синтеза практически ценных веществ на их основе, что существенно сдерживает промышленный выпуск последних.

Целью работы является разработка научно-обоснованных подходов для реализации технологий синтеза и превращения гликольурилов для получения разнообразных практически ценных веществ и материалов на их основе.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие взаимосвязанные **задачи**:

1. Разработать альтернативные методы получения гликольурилов реакцией 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной с использованием катализатора «зелёной технологии» – оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) – и изучить пути их образования, в том числе, путем идентификации побочных и промежуточных продуктов реакций.

2. Изучить условия синтеза и превращения бициклических бисмочевин на примере гликольурила, N,N,N,N-тетраацетилгликольурила, N-нитрозогликольурила и N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурила, с учётом их практической ценности.

3. Оценить возможность препаративного использования N-ацетилированных гликольурилов в реакциях N- и O-ацетилирования первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов.

4. Разработать технологические и/или аппаратные схемы синтеза практически ценных веществ и материалов с использованием гликольурила и продуктов на его основе.

5. Оптимизировать существующую технологическую схему опытно-промышленного производства карбамидоформальдегидных смол с целью их модификации гликольурилом путём разработки узла дозированной подачи гликольурила в реактор, для получения смол с заданными технологическими параметрами и стабильными свойствами, и проведение испытаний промышленной партии древесно-стружечных плит, изготовленных на основе полученных смол с целью подтверждения эффективности предложенной технологии и её практической применимости в производственных условиях, а также демонстрация возможности выпуска древесно-стружечных плит с пониженным содержанием формальдегида при сохранении необходимых эксплуатационных характеристик.

6. На основе синтезированных гликольурилов разработать новые композиционные биомедицинские материалы, обладающие выраженным потенциалом для импортозамещения в медицинской промышленности и агропромышленном комплексе.

Научная новизна

Впервые разработан высокоэффективный экологически благоприятный метод синтеза гликольурилов взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений с соответствующими мочевинами в присутствии оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ). В ходе изучения процесса образования гликольурилов методом

спектроскопии ЯМР идентифицированы ключевые и родственные примеси. Для объяснения полученных результатов предложена траектория образования бициклических бисмочевин.

Впервые изучено влияние фосфорсодержащих катализаторов на ход процесса N-ацетилирования гликольурила уксусным ангидридом и в результате анализа продуктов данной реакции высказано предположение о том, что с одной стороны ОЭДФ выступает как катализатор, а с другой стороны ведет себя как нуклеофильный реагент, способствующий процессу N-деацетилирования. Установленный экспериментальный факт открыл возможность проведения региоспецифичного процесса синтеза *син*- и *анти*-N,N-диацетилгликольурилов, N-моноацетилгликольурила. Разработан новый метод синтеза N,N,N,N-тетраацетилгликольурила (ТАГУ) реакцией гликольурила с уксусным ангидридом в присутствии фосфорных кислот и ранее неизвестного N,N,N,N-тетраацетоксиметилгликольурила (ТАМГУ) взаимодействием N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурила (ТГМГУ) с уксусным ангидридом в присутствии пиридина.

Впервые показана возможность механохимического синтеза некоторых N-ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент, реакцией ТАГУ с соответствующими аминами. Найдено, что ТАМГУ также является новым мягким реагентом для N-ацетилирования аминов, содержащих циклический фрагмент. Изменяя природу циклических аминов и используя ТАГУ и ТАМГУ, можно регулировать структуру и состав целевых ацетиламидов.

Впервые изучена реакция ТАГУ с липофильными полициклическими спиртами (бетулином, аллобетулином и холестеринном), приводящее к образованию их O-ацетилпроизводных. Установлено, что взаимодействие мочевины с ТАГУ завершается бис-деацетилированием последнего с преобладающим образованием *анти*-N,N-диацетилгликольурила.

Экспериментально обнаружено, что ТГМГУ при хранении и в водной среде неустойчив, так как стремится к процессам N-дегидроксиметилирования, что позволило впервые использовать его в качестве метиленирующего реагента для

синтеза ряда ароматических аминалей. Найдено, что ТГМГУ в спиртах под действием ОЭДФ приводит к образованию алкоксилированных димерных и тримерных продуктов – синтетических предшественников макромолекулярных и супрамолекулярных систем. Обнаружено, что реакция гликольурила с формальдегидом с использованием ОЭДФ может выступать в качестве конкурентноспособного метода синтеза кукурбит[6]урила, благодаря селективности его образования.

В результате проведенных исследований показано влияние гликольурила на физико-химические свойства карбамидоформальдегидных смол. В зависимости от содержания модификатора его добавление приводит к незначительному повышению времени желатинизации, поскольку полифункциональный гликольурил создает дополнительно разветвление макромолекулы, которое вызывает стерические затруднения в процессе отверждения КФС, при этом не изменяются физико-химические свойства и не снижается жизнеспособность модифицированных смол. Предложен метод модификации КФС с применением гликольурила, исключая токсичную стадию «вакуумной сушки», направленный на получение ДСП с низкой эмиссией формальдегида. Модифицированные гликольурилом КФС, произведённые по разработанному методу, позволяют получать ДСП с содержанием формальдегида на 33 % ниже базового на предприятии без изменения технологического цикла прессования и с сохранением физико-механических характеристик ДСП.

Теоретическая значимость исследования

1. Расширены представления о механизме кислотно-катализируемого процесса конденсации 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной благодаря применению ОЭДФ, использующейся в реакциях гетероциклизации. Показано, что в процессе синтеза целевых продуктов ОЭДФ образует стабильный комплекс с 1,2-дикарбонильным соединением, с активацией карбонильной группы, что облегчает последующую нуклеофильную атаку мочевиной. Найденные условия азациклизации 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии ОЭДФ имеют реальную перспективу для препаративного синтеза важных

азагетероциклов из карбонильных соединений и азотсодержащих нуклеофильных реагентов, благодаря удобному методу его реализации.

2. Экспериментально обнаруженный ступенчатый гидролиз N,N,N,N-тетраацетилгликольурилы открывает синтетические возможности для получения региоспецифичных гликольурилов, используя N-ацетильную группу в качестве защитной группы в каркасной структуре последних.

Практическая значимость исследования

Предложен общий технологичный метод получения гликольурилов взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений с мочевины в присутствии ОЭДФ. Диапазон условий проведения указанной реакции позволил разработать способ получения психотропного препарата «Мебикар» (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона; тетраметилгликольурилы) путём взаимодействия 1,3-диметилмочевины с глиоксалем в присутствии ОЭДФ, превышающий по эффективности существующий промышленный способ на 10–15 %.

Разработан способ получения ТАГУ – активатора перекисных соединений, основанный на взаимодействии гликольурилы с уксусным ангидридом в присутствии производных фосфорной кислоты или ОЭДФ. Предложенный метод получения ТАГУ с использованием фосфорных кислот конкурентоспособен способу его получения в промышленных условиях, что позволяет сочетать простоту и повышенную производительность процесса. Показаны перспективы использования ТАГУ в качестве компонента синтетических моющих средств для активации перекисных соединений. Анализ моющей и отбеливающей способности смеси перкарбонат натрия + ТАГУ показал более высокие показатели по сравнению с имеющимся на рынке активатором – N,N,N',N'-тетраацетилэтилендиамином. Кроме того, смесь перкарбонат натрия + ТАГУ отличается более высокой стабильностью и не оказывает отрицательного влияния на стабильность энзимов. Практическая значимость разработанной технологии подтверждена протоколами лабораторных испытаний в НИИ бытовой химии «Росса» (г. Пермь).

С использованием ТАГУ предложен удобный способ получения О-ацетилпроизводных липофильных полициклических спиртов (бетулина, аллобетулина и холестерина), а также препаративный метод синтеза N-ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент с ТАГУ в условиях механохимической активации, открывающий многообещающий путь к «мягкой» модификации биогенных спиртов и аминов.

Неподдельный практический интерес представляет метод синтеза ряда новых N-нитрозопроизводных гликольурилов с использованием ОЭДФ, имеющий потенциал к получению порообразующих добавок для полимеров.

Усовершенствована технологическая схема получения КФС, заключающаяся в разработке узла ввода гликольурила и позволяющая вводить модификатор без существенного изменения технологического процесса производства КФС и получать смолы, модифицированные гликольурилом, с заданными техническими характеристиками. На основе предложенной технологической схемы была разработана и внедрена в производство установка по выпуску модифицированных КФС с минимальной проектной мощностью 16 т/сут. на производственной площадке ООО «Томлесдрев», включающая в себя реактор и околореакторное оборудование, в том числе узел подачи гликольурила. В настоящее время по разработанной технологии на ООО «Томлесдрев» налажен серийный выпуск (около 200 тонн/год) модифицированной КФС. На основе полученных модифицированных гликольурилом КФС произведены промышленные образцы трехслойных ДСП по действующей технологии производства без дополнительных энергозатрат, с уменьшенной эмиссией формальдегида и физико-механическими характеристиками, соответствующими внутренним нормам предприятия и ГОСТ 10632–2014. Разработка проводилась в рамках проекта «Разработка технологии и создание производства малотоксичных карбамидоформальдегидных смол для получения экологически чистых древесных плит», поддержанный Грантом по Конкурсу, проводимому Министерством образования и науки Российской Федерации на основании Постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 г. № 218, по отбору организаций на право получения субсидий на

реализацию комплексных проектов по созданию высокотехнологичных производств; договор №02.G25.31.0048 (2013–15 гг.).

Разработан способ получения продуктов взаимодействия гликольурила и глиоксалевой кислоты (N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов, ГУГК), заложенный в основу создания нового композиционного плёночного материала (КПМ) для нужд практической хирургии в качестве противоспаечного средства. Показано, что разработанный материал не обладает цитотоксическим действием, проявляет антибактериальную, противовоспалительную и антиоксидантную активность, в ряде случаев превосходящую соответствующие показатели референсного образца – плёнки Seprafilm™ (Genzym Corporation, USA). Указанные работы проводились в рамках проекта «Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии», поддержанный Грантом ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы», Государственный контракт №05.604.21.0251 (2019–20 гг.).

Предложено вспомогательное вещество на основе N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов, не уступающее по своим функциональным свойствам коммерческим продуктам на основе поливинилпирролидона (торговые марки «Повидон К-17» и «Повидон К-25») в качестве связующего реагента в составе твёрдых лекарственных форм. В течение 2021–23 гг. проведены успешные испытания указанного препарата в ЦЗЛ АО «Органика» (г. Новокузнецк) на лекарственных препаратах «Венлафаксин» и «Лизиноприл».

Показана возможность применения гликольурила в качестве удобрения пролонгированного действия и стимулятора роста растений. Экспериментально определено, что применение гликольурила увеличивает всхожесть семян пшеницы яровой, происходит стимуляция развития надземной и корневой части растений. Обработка семян в производственных и полевых посевах способствует повышению урожайности и увеличению питательных параметров. Совместные испытания проводились в лаборатории интродукции сельскохозяйственных растений и в

полевых условиях на учебно-экспериментальном участке Сибирского ботанического сада ТГУ и ЗАО «Дубровское» (Томская область, Кожевниковский район).

Разработаны лабораторные и промышленные технологии получения гликольурила, ТАГУ, ТГМГУ, модифицированных КФС, композиционных плёночных материалов (КПМ), предложены аппаратурные и технологические схемы их синтеза. Указанные работы подтверждены соответствующими актами и протоколами испытаний (всего 7 актов), отчётами о НИР и проведении испытаний (3 отчёта) и документами, подтверждающими руководство и участие автора в договорах на выполнение НИР и НИОКТР в рамках различных Федеральных программ (всего 4 проекта).

Ряд результатов диссертационной работы использован при издании учебных пособий «Синтез биологически активных веществ и лекарственных соединений» и «Задачник по ИК- и ЯМР-спектроскопии лекарственных препаратов и биологически активных соединений» для реализации специальных курсов для магистров «Автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии» в Национальном исследовательском Томском государственном университете.

Методология и методы исследования

Методологический подход исследований базируется на имеющихся данных о химическом строении гликольурила и его производных и их реакционной способности. Диссертационное исследование включает в себя разработку методов направленного синтеза гликольурила и его производных с применением катализатора зелёной технологии – оксиэтилидендифосфоновой кислоты.

Исследования состава, структуры и свойств синтезированных соединений выполнены с использованием комплекса экспериментальных физико-химических методов анализа: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР, методами газовой и жидкостной хроматографии, в том числе с масс-спектрометрическим детектированием.

Исследование тетраацетилгликольурила в качестве активатора перекисного типа проводилось в сравнении с коммерческим образцом тетраацетилэтилендиамина (ТАЭД), используемым в настоящее время. Исследование биологических свойств композиционных плёночных материалов, модифицированных гликольурилом, проводилось *in vitro* в соответствии с ГОСТ ISO 10993–2011. Оценка профилей высвобождения лекарственных средств проводилась в виде теста сравнительной кинетики растворения. Исследование гликольурила в качестве удобрения пролонгированного действия проводилось на тест-культурах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Положение о ключевой роли оксиэтилидендифосфоновой кислоты при получении гликольурилов и их замещённых производных реакцией соответствующих мочевины и 1,2-дикарбонильных соединений в воде, позволяющей получать гликольурилы с высокими выходами и возможностью повторного использования маточного раствора; а также в процессах синтеза и превращения производных гликольурила (ТАГУ, ТАМГУ, ТГМГУ и нитрозогликольурилов), и в селективном синтезе кукурбит[6]урила.
2. Положение о способности ТГМГУ к элиминированию формальдегида и использование указанного экспериментального факта в реакции N-метиленирования ариламинов для получения соответствующих аминалей.
3. Положение о способности ТАГУ к дезацетилированию, позволяющей получать ранее недоступный N-моноацетилгликольурил, а также использовать ТАГУ в качестве мягкого ацетилирующего агента в реакциях N- и O-ацетилирования первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов, а также N-ацетиламидов, содержащих циклический фрагмент в реакции ТАГУ с соответствующими аминами при механохимической активации.
4. Промышленный метод модификации КФС гликольурилом, обеспечивающий снижение содержания формальдегида в ДСП на их основе, а также результаты поиска оптимального мольного соотношения формальдегида к

карбамиду, количества модификатора и стадию его ввода, позволяющие получать карбамидоформальдегидные смолы, модифицированные гликольурилом, соответствующие предъявляемым к ним техническим требованиям, и древесностружечные плиты на основе получаемых смол с низким содержанием формальдегида, а также промышленный метод модификации КФС гликольурилом, обеспечивающий снижение содержания формальдегида в ДСП на их основе, технологическое и аппаратное оформление узла подачи гликольурила в реактор синтеза смол.

5. Результаты практических испытаний гликольурила в качестве азотсодержащего удобрения; N,N,N,N-тетраацетилгликольурила в качестве активатора перекисного типа; N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов (ГУГК) в качестве компонента композиционных плёночных материалов для лечения спаячной болезни и дезинтегратора для получения твёрдых лекарственных форм, а также технологические и аппаратные схемы получения гликольурила и его практически важных производных.

Достоверность результатов работы обеспечена тщательным анализом литературных сведений по теме исследования и в смежных областях знания, также использованы современные базы данных в области органической химии – SciFinder и Reaxys, что позволило опубликовать 6 обзорных статей, 2 монографии и 2 учебных пособия. Для экспериментальных работ применялись современные физико-химические методы анализа: ВЭЖХ, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, РФА. Для интенсификации препаративных методов исследования реакций применялся реактор параллельного синтеза Atlas Orbit. Практический подход для интерпретации полученных результатов основан на применении 2D-спектроскопии ЯМР (COSY, HSQC, HMBC). Для анализа полученных образцов использовались методики испытаний, содержащиеся в соответствующих нормативно-технических документах.

Личный вклад автора заключался в поиске литературы, анализе имеющихся научно-технических данных, а также в организации работ, разработке плана экспериментов. Автором осуществлялось выполнение химических реакций,

выделение и очистка продуктов, оптимизация условий проводимых процессов, аналитика и обработка полученных результатов. Каждый раздел исследовательской работы выполнялся автором самостоятельно, равно как анализ литературы и обработка результатов, и оформление их в виде научных публикаций. Часть экспериментов в рамках исследовательской работы выполнены и опубликованы в виде совместных результатов, о чём соавторы не возражают.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на V Всероссийской Каргинской конференции «Полимеры-2010» (2010 г., Москва), на X Международной конференции Перспективы развития фундаментальных наук (2013 г., г. Томск), на XXXII Всероссийском симпозиуме молодых ученых по химической кинетике (2014 г., Московская обл., г. Мытищи), на Российско-Индийском семинаре «Chemical Industry: Experience Exchange» (2014 г., г. Пуна, Индия), на Международной научно-практической конференции. Древесные плиты: Теория и практика (2011-2012, 2014, 2015-2017 гг., г. Санкт-Петербург, г. Обнинск), на XIII Всероссийской научно-практической конференции «Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности» (2020 г., г. Бийск), на Казахско-Узбекском симпозиуме «Современные проблемы науки о полимерах» (2023 г., Алматы, Казахстан), на Международной научно-практической конференции «К.И. Сатпаев и науки о Земле» (2024 г., Петропавловск, Казахстан), на I Международной научно-практической конференции «Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science» (2025 г., Караганда, Казахстан).

Публикации. По материалам диссертации В. С. Мальковым опубликовано 37 работ, в том числе 25 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (из них 15 статей в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science; 5 статей в российских научных журналах, переводные версии которых входят в Web of Science; 2 статьи в российских научных журналах, входящих в Web of Science; 1 статья в российском научном

журнале, входящем в Scopus), 1 статья в сборнике материалов конференции, представленном в издании, входящем в Scopus; 3 статьи в прочих научных журналах; получено 8 патентов Российской Федерации.

Структура и объём работы. Работа состоит из введения, четырёх глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. В **первой главе** представлен обзор литературы по методам получения и химической модификации гликольурилов и его производных. **Вторая глава** представляет собой экспериментальную часть работы с описанием методик синтеза конкретных соединений, характеристиками реагентов, растворителей, оборудования и описанием методов исследования синтезированных соединений. В **третьей главе** представлено обсуждение полученных экспериментальных результатов. В **четвёртой главе** представлены результаты по практическому применению изученных гликольурилов. Диссертация изложена на 342 страницах печатного текста, содержит 76 таблиц, 125 рисунков. Список литературы включает 263 наименования. 17 приложений включают принципиальные технологические схемы, акты внедрения, протоколы испытаний и другие документы.

1 МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЛИКОЛЬУРИЛОВ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие сведения о гликольурилах и методы их синтеза

1.1.1 Общие сведения о гликольуриле

Бициклические бисмочевины, а именно 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион (гликольурил, **1a**) и его различные производные играют чрезвычайно важную роль в химии гетероциклических соединений. Впервые родоначальник этого класса соединений (гликольурил **1a**) был синтезирован и охарактеризован, как бициклическая мочевина, во второй половине XIX века (Рисунок 1.1.1, а) [1, 2]. Однако, лишь спустя более ста лет удалось установить строение гликольурила **1a**. Выяснилось, что молекула **1a** не является плоской, а имеет форму «полураскрытой книги»: несмотря на то, что атомы азота в пятичленных циклах равноудалены друг от друга, а два имидазолидиновых кольца образуют диэдральный угол $124,1^\circ$ (Рисунок 1.1.1, б) [3]. Тем не менее, сами пятичленные циклы имеют практически плоское строение с небольшим отклонением C=O групп. Метиновые атомы водорода у мостиковых атомов углерода имеют цис-ориентацию и направлены в противоположную сторону от диэдрального угла [4].

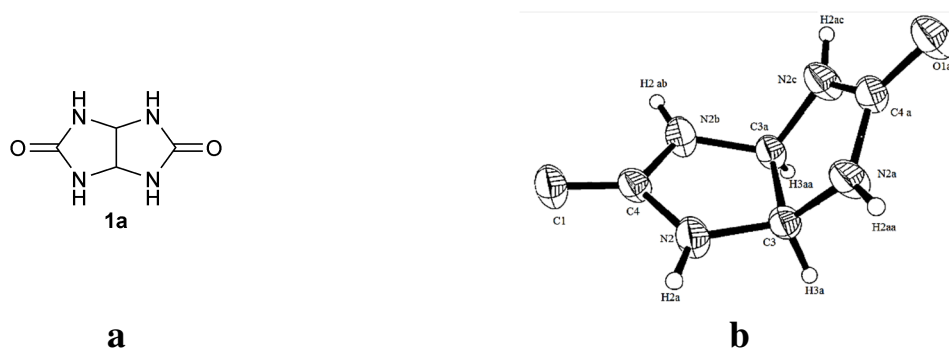


Рисунок 1.1.1 – Строение гликольурила **1a**:
a – структурная формула, **b** – пространственное строение

Четыре amino- и две карбонильные группы гликольурила **1a**, проявляющие, соответственно, электронодонорные и электроноакцепторные свойства, обуславливают его химическую полифункциональность. Набор резонансных

структур для мочевиного фрагмента в имидазолидиновом цикле гликольурила **1a** подтверждает разнообразие его химических свойств (Рисунок 1.1.2).

В связи с вышеописанными особенностями строения молекулы, гликольурил **1a** демонстрирует выраженные π -нуклеофильные свойства, тогда как его реакционная способность как π -нуклеофила значительно подавлена. Такое различие в реакционной способности обусловлено наличием электроноакцепторных карбонильных групп, стабилизирующих молекулу за счёт резонансных взаимодействий, что снижает основность атомов азота [5]. Указанные эффекты объясняют трудность протонирования NH-групп за счёт делокализации электронной плотности, что препятствует образованию устойчивых протонированных форм, а также неустойчивость продуктов электрофильного присоединения по азоту, т.к. активированные интермедиаты склонны к распаду вследствие дефицита электронной плотности. Электрофильная активность карбонильного фрагмента гликольурила **1a** также ограничена из-за компенсаторного влияния двух неподелённых электронных пар атомов азота, частично нейтрализующих электроноакцепторный эффект карбонильной группы. Однако гликольурил **1a** проявляет высокую реакционную селективность в реакциях N-функционализации, включая N-алкилирование, N-ацилирование, N-галогенирование, N-нитрование, N-нитрозирование, N-гидроксиалкилирование.

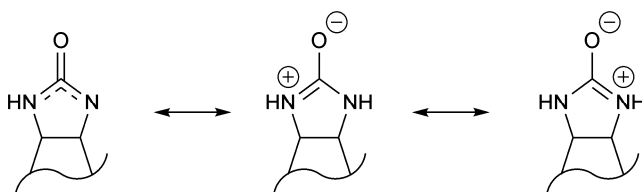


Рисунок 1.1.2 – Резонансные формы карбамидного фрагмента гликольурила **1a**

Гликолурил представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, его физико-химические свойства определяются наличием устойчивых межмолекулярных водородных связей (Рисунок 1.1.3), что объясняет его высокую термическую стабильность (температура плавления составляет 360 °С с

сопутствующим термическим разложением). Основные физико-химические характеристики гликольурила **1a** представлены в Таблице 1.1.1 [6].

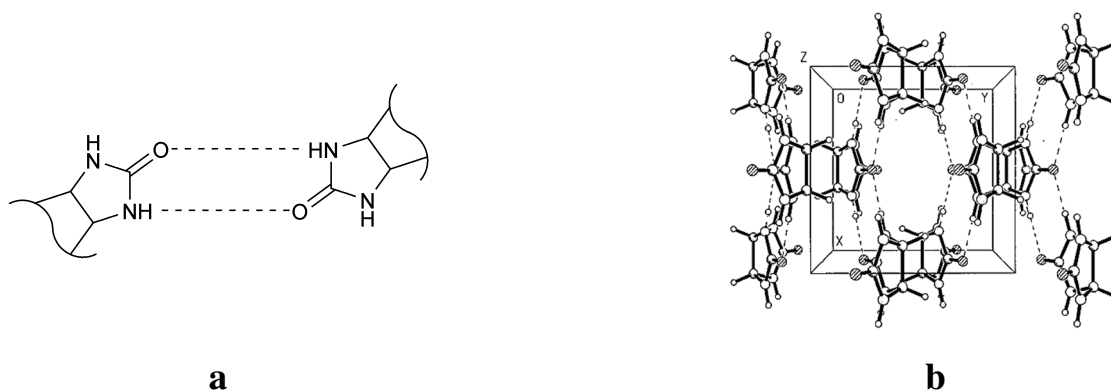


Рисунок 1.1.3 – Межмолекулярные водородные связи в гликольуриле **1a**:
a – схема образования водородных связей,
b – диаграмма упаковки гликольурила **1a** в кристалле

Гликольурил существует в виде двух полиморфных модификаций, способных к со-кристаллизации в водной среде [4]. Рентгеновский дифракционный анализ подтвердил, что обе формы характеризуются ромбической сингонией. Первая модификация кристаллизуется в пространственной группе *Stct*, образуя кристаллы с псевдотетрагональной морфологией в поперечном сечении и пирамидальной блокировкой. Вторая модификация, относящаяся к пространственной группе *Pnma*, формирует удлиненные призматические кристаллы с нерегулярно-гексагональным поперечным сечением.

Способность гликольурила **1a** образовывать полиморфные формы в значительной степени влияет на его физико-химические свойства. Однако в растворах влияние полиморфизма практически незаметно ввиду равнозначного воздействия растворителя на кристаллическую структуру гликольурила **1a**.

Ввиду достаточно низкой растворимости гликольурила **1a** в большинстве растворителей, на практике идентификацию спектроскопией ЯМР проводят с использованием универсальных растворителей – D_2O и $DMCO-d_6$. При идентификации гликольурила **1a**, равно как и других соединений с NH-группами, в D_2O , возникают определённые сложности, связанные с дейтерообменом протона

у амидного азота, что приводит к исчезновению химического сдвига NH-групп. Более чётко распознается молекула **1a** в ДМСО- d_6 : химический сдвиг метиновых протонов проявляется на 5.24 м. д., а сигнал в области 7.16 м. д. соответствует протонам амидной группы. В спектре на ядрах ^{13}C метиновые атомы углерода проявляются в области 64.60 м. д., а карбонильные – при 160.30 м. д. [7]. Стоит подчеркнуть, что пространственная симметрия молекулы гликольурила **1a** подтверждается эквивалентными протонами и атомами углерода в бициклической структуре.

Таблица 1.1.1 – Физико-химические характеристики гликольурила **1a**

Характеристика	Значение
Температура плавления	360 °C (с разл.)
Растворимость	Нерастворим в галогенсодержащих углеводородах, спиртах, кетонах, эфирах, при нагревании растворим в ДМСО, ДМФА, НСООН, АсОН, Ас ₂ О, Н ₂ О
ИК-спектр, ν , см^{-1}	(KBr): 3209 (NH), 1675 (C=O)
ЯМР ^1H (400 МГц, δ , ДМСО- d_6 , м. д.)	5.24 (с, 2H, CH); 7.16 (с, 4H, NH)
ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , ДМСО- d_6 , м. д.)	160.30 (C=O), 64.60 (CH)

Синтез и исследование химических свойств бициклических бисмочевин в последние десятилетия привели к открытию новых классов азотсодержащих гетероциклических соединений с практически полезными свойствами. Примерами таких соединений служат полициклические конденсированные системы, среди которых особенно выделяются кукурбит[n]урилы [8, 9] и бамбус[n]урилы [10], где гликольурил **1a** выступает индивидуальным «строительным блоком».

1.1.2 Методы синтеза гликольурилов

Впервые синтез гликольурила **1a** осуществлён в 1865 г. в работе [11] с использованием аллантаина **2** и мочевины **3a** (Рисунок 1.1.4).

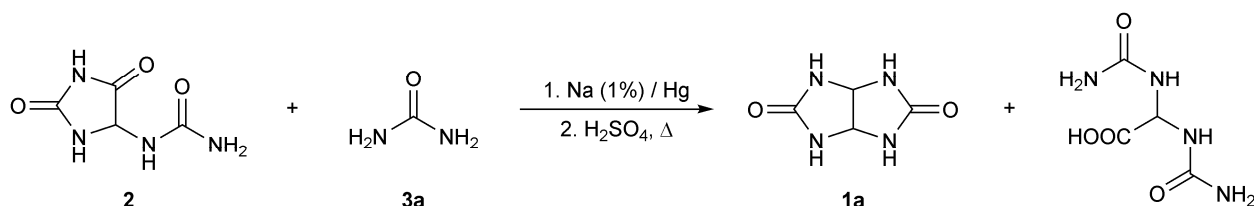


Рисунок 1.1.4 – Схема синтеза **1a** с использованием аллантиина **2** и мочевины **3a**

В ходе изучения методов синтеза гликольурилов разработан ряд подходов, среди которых наибольшую практическую значимость представляет метод конденсации мочевины или её N-замещённых аналогов **3a–b**, **4a** с 1,2-дикарбонильными соединениями **5a–f**, обеспечивающий высокую селективность и выход целевых продуктов. [12, 13, 14]. Указанные реакции протекают через образование промежуточного диола **6a–j** (Рисунок 1.1.5) с *транс*-ориентацией гидроксильных групп [15].

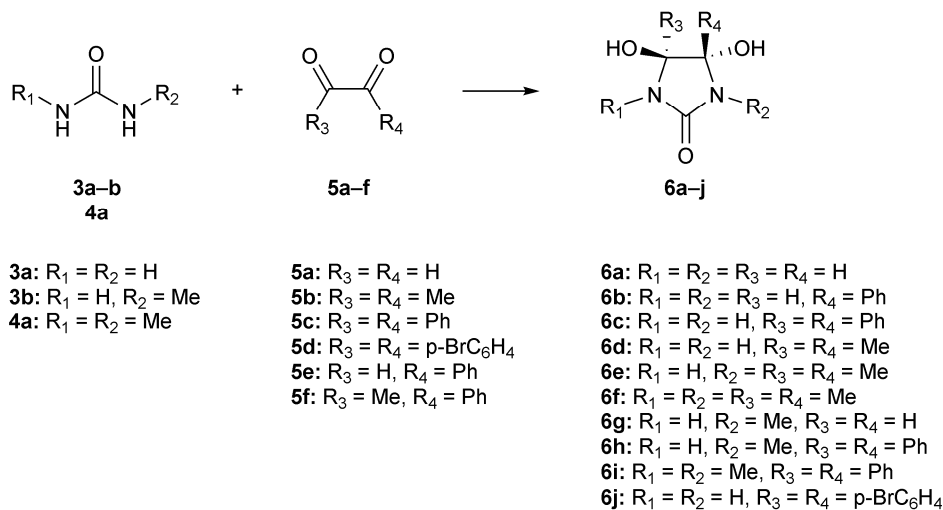


Рисунок 1.1.5 – Образование промежуточных диолов **6a–j** в реакции синтеза гликольурилов

Непосредственно гликольурил **1a** получается при взаимодействии мочевины **3a** с глиоксалем **5a** [16, 17, 18] в кислотно-катализируемых реакциях (Рисунок 1.1.6). Процесс, протекающий при температуре 65 °С и давлении 200 Мбар, запатентован, как промышленный [19].

Сравнительно недавно опубликована работа [20], в которой гликольурил **1a** и его производные получали с использованием катализаторов зелёной химии: этандисульфоновой кислоты, ионных жидкостей на основе N-метилпирролидона, а также комплексов на основе холинхлорида со щавелевой и п-толуолсульфокислотой. Авторами показана возможность получения гликольурила **1a** и его производных с высокими выходами при умеренных температурах при циклическом использовании катализаторов. Однако стоит отметить, что стоимость таких катализаторов довольно высока, а содержание их в реакционной смеси достигает 50 %.

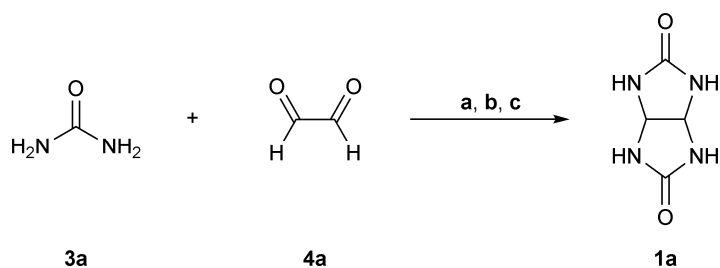


Рисунок 1.1.6 – Схема синтеза **1a** с использованием глиоксаля **5a** и мочевины **3a**

a: HCl, 23 °C, 7 суток [16];

b: HCl, кипячение, 1 час [17];

c: H₂SO₄, 65 °C, 200 Мбар, выход 97 % [19]

Синтезы замещённых гликольурилов исследованы достаточно подробно [8, 9, 12, 21, 22]. Синтезированные производные характеризуются структурной вариабельностью, обусловленной возможностью введения идентичных или разнородных заместителей, включая циклические системы, в позиции мостиковых углеродных центров C(1) и C(5). Данные соединения формируются в ходе реакции конденсации мочевины с 1,2-дикарбонильными соединениями, где последние выступают в качестве универсальных строительных блоков, обеспечивающих широкий спектр структурного разнообразия [22]. Синтетические протоколы предусматривают использование полярных (вода, метанол, этанол) и неполярных (бензол, толуол) растворителей, температурный режим варьируется в диапазоне 20–120 °C (в зависимости от точки кипения растворителя), а временные параметры

составляют от 5 минут до 12 часов. Каталитическая активность в большинстве случаев обеспечивается бренстедовскими кислотами: H_2SO_4 , HCl , HClO_4 , AcOH , HCOOH и CF_3COOH [5, 9, 17, 22, 23, 24, 25]. В ряде случаев прибегают к щелочному катализу (в присутствии KOH) [26]. Последние достижения в области синтеза гликольурилов иллюстрируются примерами следующих препаративных практик – конденсацию мочевины с соответствующими 1,2-дикарбонильными соединениями проводят в присутствии трифлатов $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ или $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ [27], TMSCl [22], наноцеолитов HZSM-5 или ZSM-5 [28], гетерополикислот $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ [24], эфира трифторида бора ($\text{Et}_2\text{O} \times \text{BF}_3$) [29].

Синтез симметрично замещенных гликольурилов, содержащих идентичные функциональные группы при мостиковых углеродных атомах C(1) и C(5), осуществляется посредством конденсации мочевины с глиоксалем [3, 5, 22, 23, 25], бута-2,3-дионом (диацетилом) [23, 24, 30], гексан-3,4-дионом [23], октан-4,5-дионом [24], бензилом [26, 27], диэтилтарtratом [31], 1,2-бис(4-метоксифенил)этан-1,2-дионом [32] и 1,2-бис(4-(бензилокси)фенил)этан-1,2-дионом [8]. Использование $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ в качестве катализатора позволило добиться количественного выхода гликольурилов [24]. Метод синтеза гликольурила **1a** посредством кислотно-катализируемой конденсации мочевины **3a** с глиоксалем **5a** был официально запатентован в качестве промышленного [25].

Синтез асимметрично замещенных гликольурилов, содержащих различные функциональные группы при мостиковых углеродных центрах C(1) и C(5), осуществляется посредством реакции конденсации мочевины **3a** с несимметричными 1,2-дикарбонильными соединениями: 2-оксопропаналем [33, 34], 2-оксофенилацетальдегидом [17]; пентан-2,3-дионом [22, 23], гексан-2,3-дионом [23], 1-фенилпропан-1,2-дионом [30], 7-хлоргептан-2,3-дионом [27] и 1-(4-алкоксифенил)-2-фенилэтан-1,2-дионом [35].

1-Метилгликольурил **1b** (Рисунок 1.1.7) получается с выходом 77 % при взаимодействии мочевины **3a** с 2-оксопропаналем **5g** [36] или его монооксидом **7a** [37], однако в случае использования монооксима выход существенно ниже (23 %). В случае 1,5-диметилгликольурила **1c** также реализованы два подхода:

конденсация мочевины **3a** с бутадионом **5b** [17] или с диацетилмонооксимом **7b** [37, 38]. Несимметричный 1-метил-5-пропилгликольурил **1d** получается из мочевины **3a** и монооксима соответствующего гексан-2,3-диона **7c** [37].

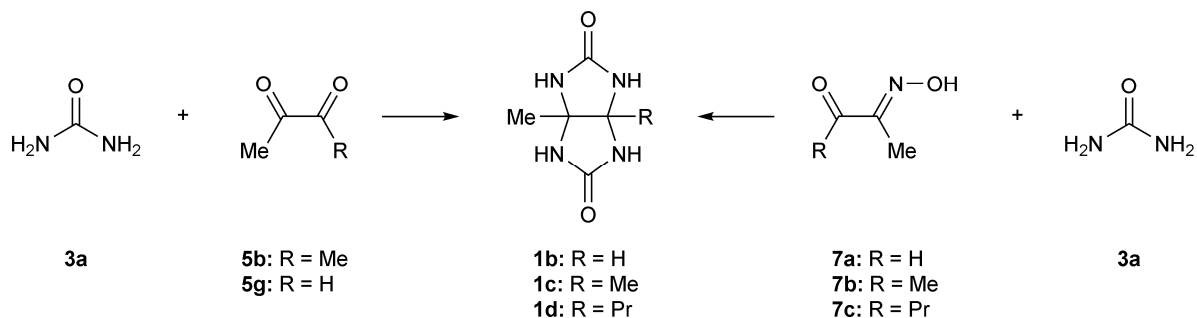


Рисунок 1.1.7 – Схема синтеза соединений **1b–d**

1-Фенилгликольурил **1e** образуется в результате конденсации мочевины **3a** и 2-оксо-2-фенилацетальдегида **5e** [17], в то же время 1-метил-5-фенилгликольурил **1f** образуется при взаимодействии мочевины **3a** с монооксимом 1-фенилпропан-1,5-диона **7d** (Рисунок 1.1.8) [37].

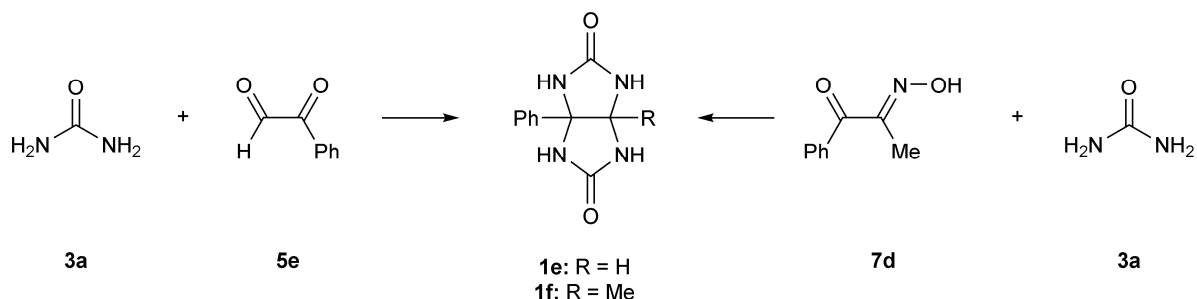
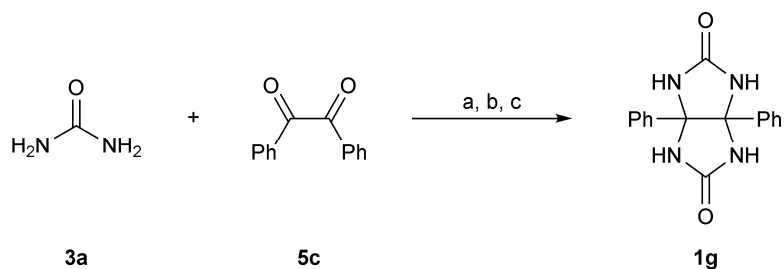
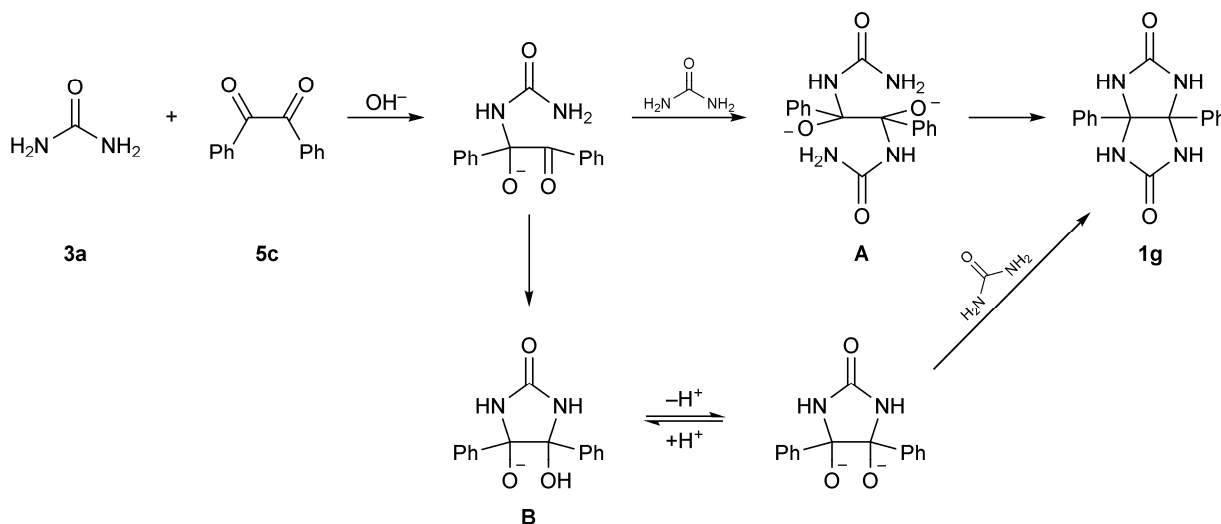


Рисунок 1.1.8 – Схема синтеза соединений **1e–f**

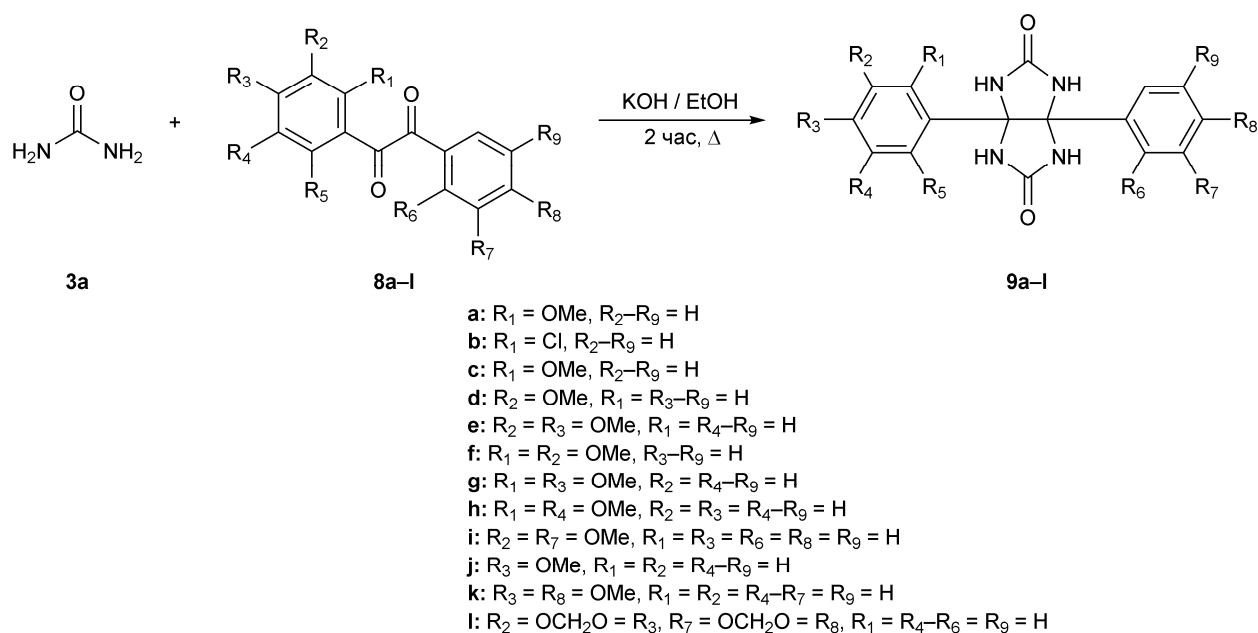
1,5-Дифенилгликольурил **1g** образуется при взаимодействии мочевины **3a** и бензила **5c** в различных условиях и с различными катализаторами (Рисунок 1.1.9): процесс протекает в этаноле [39], растворе КОН [40, 41] или муравьиной кислоте [17].

Рисунок 1.1.9 – Схема синтеза соединения **1g****a:** EtOH, 175 °C, 4-5 час [39]**b:** EtOH / KOH, кипячение, 2 час, выход 53 % [40]**c:** HCOOH, 110 °C, выход 84 % [17]

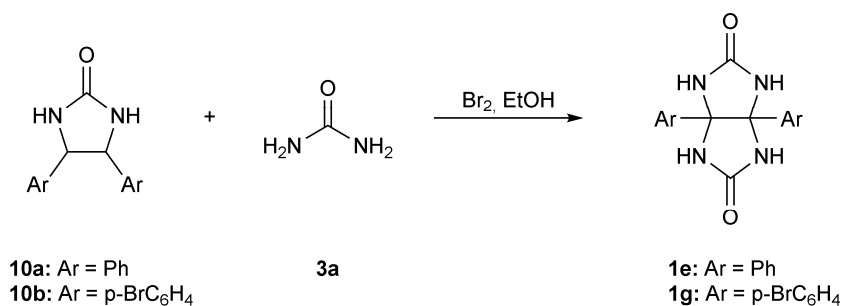
Авторами [41] предложен механизм образования 1,5-дифенилгликольурила **1g** в щелочной среде. Согласно проведённым расчётам и кинетическим исследованиям, 1,5-дифенилгликольурил **1g** образуется по двум возможным траекториям: с образованием ациклического интермедиата **A** или циклического интермедиата **B** (Рисунок 1.1.10).

Рисунок 1.1.10 – Траектории образования соединения **1g**

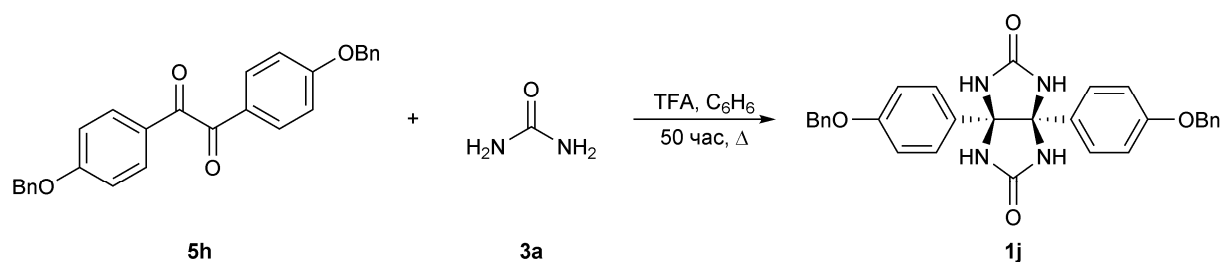
В работе [40] был проведён синтез ряда 1,5-диарилзамещённых гликольурилов **9a–l** с использованием соответствующих дикетонов **8a–l** в условиях, аналогичных синтезу 1,5-дифенилгликольурила **1g** (Рисунок 1.1.11).

Рисунок 1.1.11 – Схема синтеза гликольурилов **9a-l**

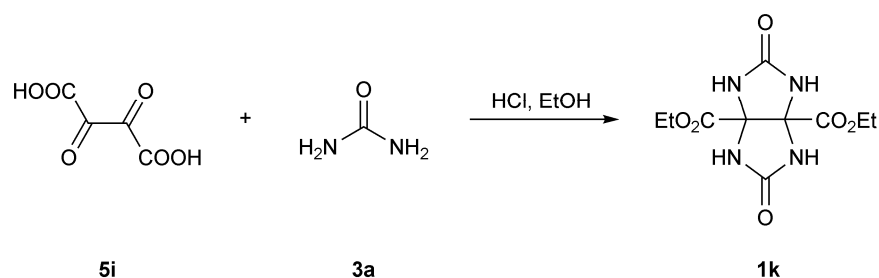
Конденсация 4,5-диарилимидазолинонов **10a-b** с мочевиной **3a** в условиях кислотного катализа обеспечивает селективное формирование структурно симметричных 1,5-диарилзамещённых гликольурилов **1e-g** (Рисунок 1.1.12).

Рисунок 1.1.12 – Схема синтеза соединений **1e** и **1g**

Любопытные результаты опубликованы в работе [42], где на основе 1,5-диарилзамещённого гликольурила **1j** (Рисунок 1.1.13) авторами получен ксерогель, обладающий перспективой использования в фармакологии, пищевой промышленности и косметологии.

Рисунок 1.1.13 – Схема синтеза соединения **1j**

Стратегия синтеза 1,5-дизамещённых гликольурилов включает использование не только классических 1,2-дикарбонильных соединений, но и альтернативных классов органических субстратов, содержащих реакционноспособные 1,2-дикетонные фрагменты. Так, например, авторы [43] получили 1,5-дизамещённый гликольурил **1k**, содержащий сложноэфирные заместители (Рисунок 1.1.14) с использованием диоксоянтарной кислоты **5i**.

Рисунок 1.1.14 – Схема синтеза соединения **1k**

1.1.3 Методы синтеза 2-замещённых гликольурилов

Уреидоалкилирование ДГИ **6a** N-замещёнными мочевидами **3b–w** – основной метод получения 2-замещённых гликольурилов **11a–v** (Рисунок 1.1.15) [15, 44, 45, 46, 47, 48].

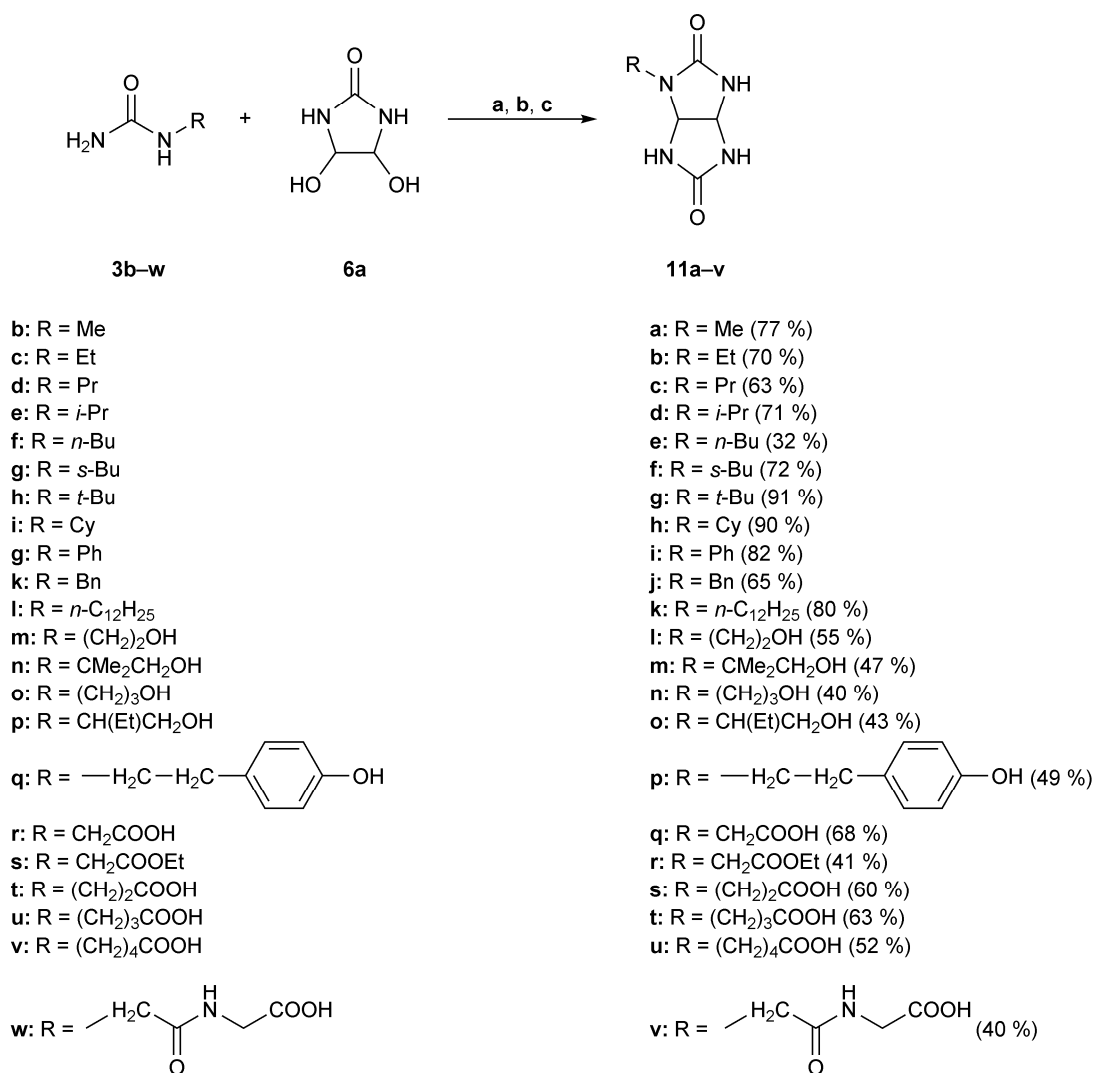


Рисунок 1.1.15 – Схема синтеза 2-замещённых гликольурилов **11a–v**

a: HCl, EtOH, кипячение, 1 час [15]

b: H⁺, кипячение [44]

c: H₂O / *i*-PrOH, pH = 1, 85–90 °C, 1 час [45, 46, 47, 48]

Описаны способы получения 2-замещённых гликольурилов, содержащих ароматические заместители в положениях 1 и 5 (Рисунок 1.1.16) [49, 50].

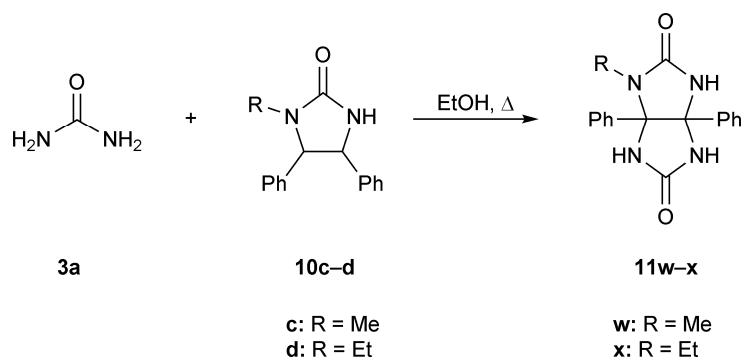


Рисунок 1.1.16 – Схема синтеза 2-замещённых гликольурилов **11w–x**

1.1.4 Методы синтеза 2,4-дизамещённых гликольурилов

Конденсация ДГИ **6a** с различными N,N'-дизамещёнными мочевиными **4a–j** является основным методом синтеза 2,4-дизамещённых гликольурилов **12a–j** [15, 45, 47] (Рисунок 1.1.17).

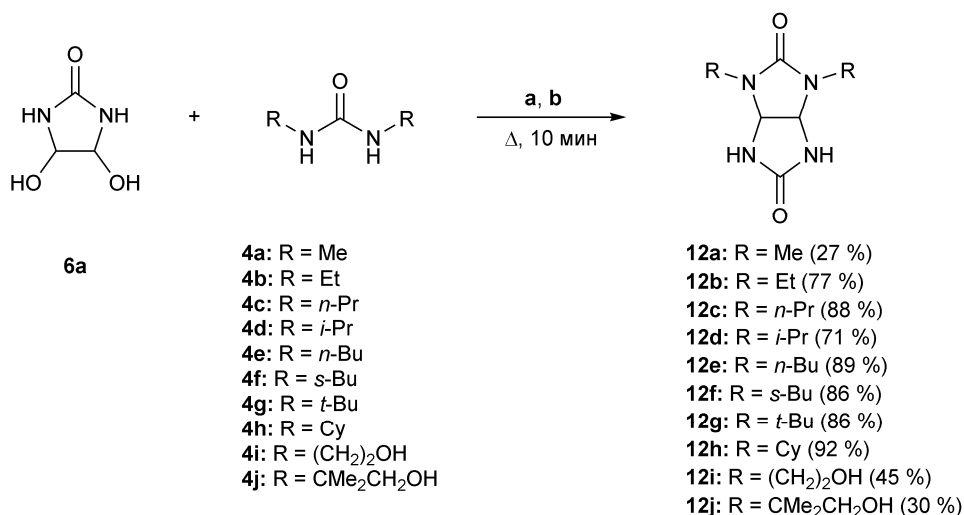


Рисунок 1.1.17 – Схема синтеза 2,4-дизамещённых гликольурилов **12a–j**

a: HCl, EtOH, кипячение, 10 минут (**12a, d**)

b: HCl, H₂O / *i*-PrOH, 85–100 °C, 1 час (**12b, c, e–j**)

Реакция диола **6k** с мочевиной **3a** приводит к образованию соответствующего 2,4-диметил-1,5-дифенилгликольурила **1l** (Рисунок 1.1.18) [51].

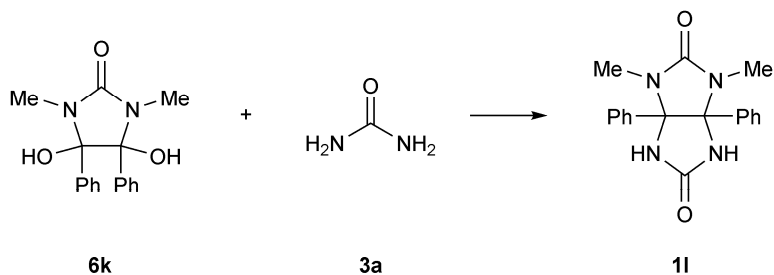


Рисунок 1.1.18 – Схема синтеза соединения **1l**

1.1.5 Синтез 2,6- и 2,8-дизамещённых гликольурилов

Конденсация N-монозамещённых мочевины с 1,2-дикарбонильными соединениями приводит к региоселективному образованию соответствующих 2,6-

и 2,8-дизамещённых гликольурилов **13**, **14** (Рисунок 1.1.19, Таблица 1.1.2) [17, 18, 44, 52, 53].

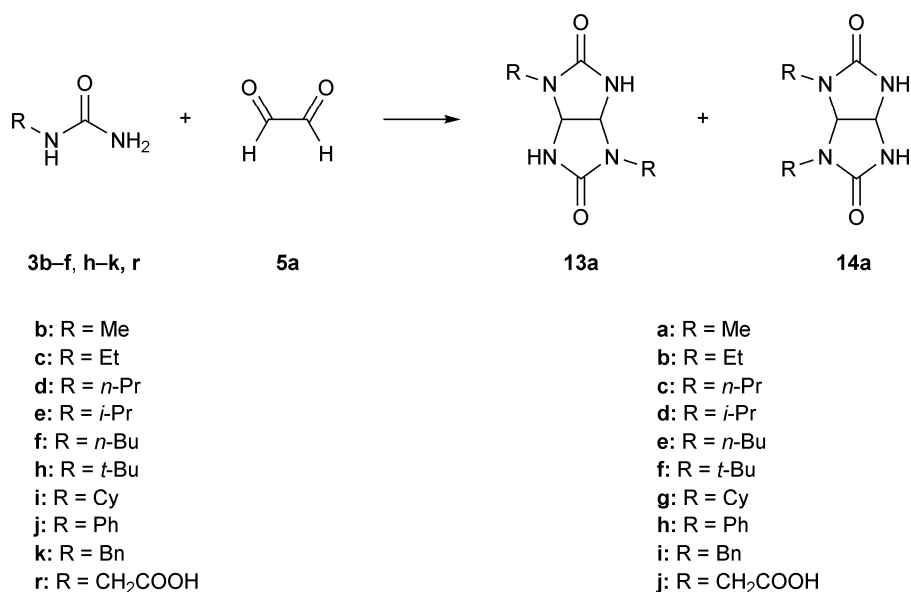


Рисунок 1.1.19 – Схема синтеза соединений **13a–j**, **14a–j**

Таблица 1.1.2 – Выходы 2,6- и 2,8-дизамещённых гликольурилов **13a–j** и **14a–j**

Дизамещённый гликольурил (согласно рисунку 1.1.19)	Условия реакции	Выход, %		Источник
		2,6- изомер	2,8- изомер	
a	EtOH, HCl, кипячение, 6 часов	22	40	[18]
b	H ₂ O / <i>i</i> -PrOH, HCl, 85–100 °C, 1 час	50	18	[45]
c	H ₂ O / <i>i</i> -PrOH, HCl, 85–100 °C, 1 час	55	14	[45]
d	EtOH, HCl, кипячение, 10 минут	–	–	[44]
e	H ₂ O / <i>i</i> -PrOH, HCl, 85–100 °C, 1 час	44	22	[45]
f	H ₂ O / <i>i</i> -PrOH, HCl, 85–100 °C, 1 час	42	17	[45]
	H ₂ O, HCl, кипячение, 1 час	62	–	[17]
g	H ₂ O / <i>i</i> -PrOH, HCl, 85–100 °C, 1 час	63	20	[45]
h	H ₂ O, HCl, кипячение, 1 час	46	–	[17]

Продолжение таблицы 1.1.2

Дизамещённый гликольурил (согласно рисунку 1.1.19)	Условия реакции	Выход, %		Источник
		2,6- изомер	2,8- изомер	
i	H ₂ O, HCl, кипячение, 1 час	41		[17]
j	EtOH, HCl, кипячение, 10 минут	–	–	[44]

Авторы работы [45] объясняют возможность образования 2,6-дизамещённых и 2,8-дизамещённых изомеров (на примере образования 2,6-диметилгликольурилы **13a** и 2,8-диметилгликольурилы **14a**) с использованием квантово-химических расчётов и заключают, что при конденсации 1,2-дикарбонильных соединений с N-замещёнными мочевинами предпочтительнее образуются 2,6-изомеры **13** (Рисунок 1.1.20).

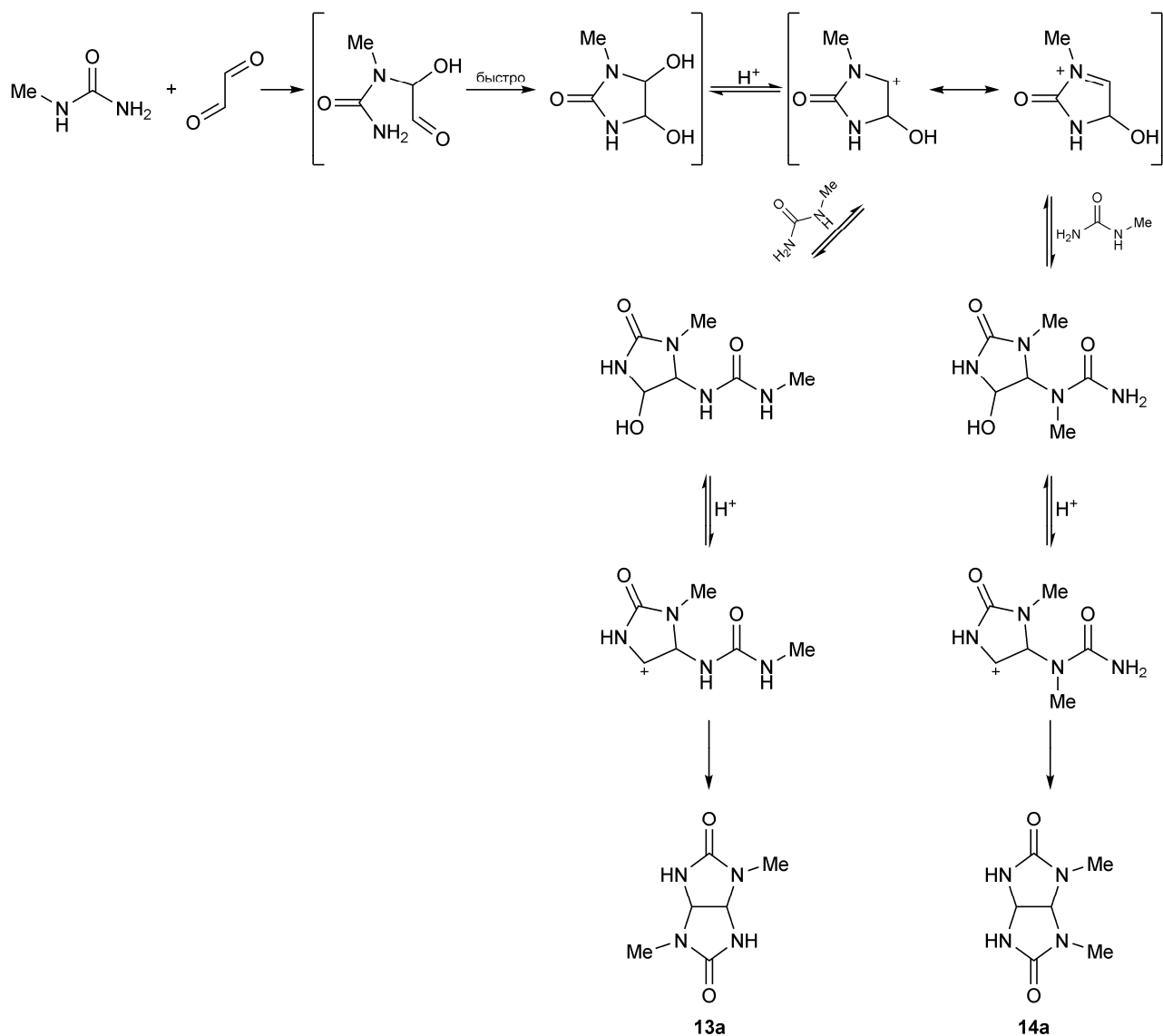


Рисунок 1.1.20 – Механизм образования региоизомеров **13** и **14** на примере **13a**, **14a**

В работе [54] показано, что N-метилмочевина **3b** реагирует с бута-2,3-дионом **5b** с образованием двух изомеров: *транс*-1,2,5,6-тетраметилгликольурилы **13k** и *цис*-1,2,5,8-тетраметилгликольурилы **14k** в одинаковом соотношении (Рисунок 1.1.21). Однако позднее было указано [55], что в смеси продуктов преобладает *цис*-изомер **14k**.

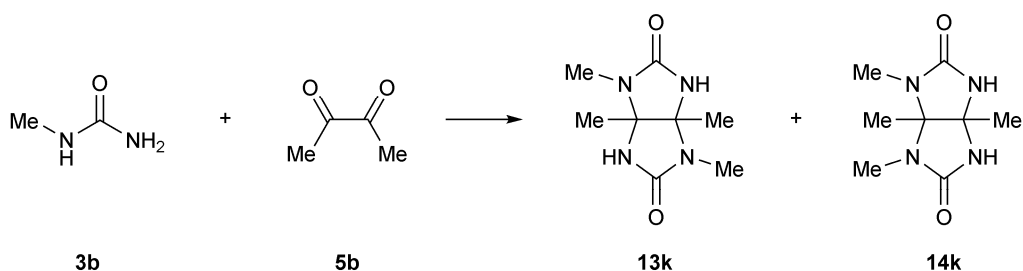


Рисунок 1.1.21 – Конденсация N-метилмочевины **3b** с бута-2,3-дионом **5b**

В случае взаимодействия N-метилмочевины **3b** с дифенилглиоксалем **5c** образуется только *цис*-изомер **1m** (Рисунок 1.1.22); *транс*-изомер не обнаружен.

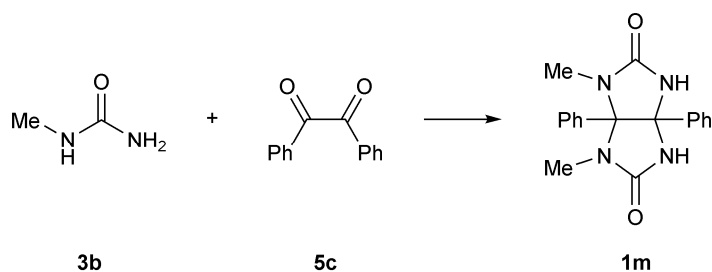
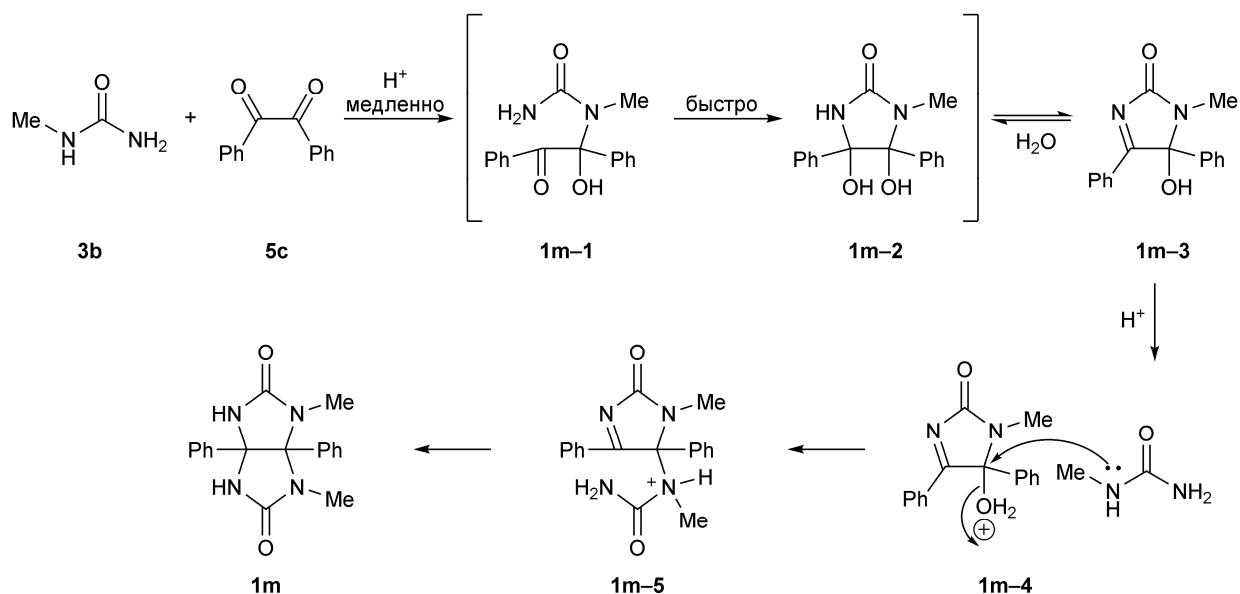
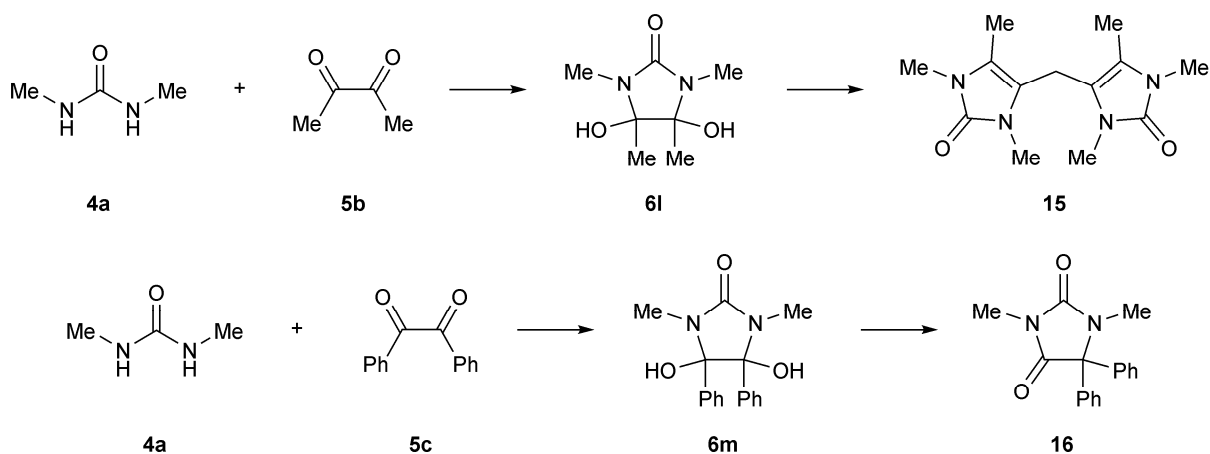


Рисунок 1.1.22 – Конденсация N-метилмочевины **3b** с бензилом **5c**

Авторами [56] предложен механизм образования *цис*-изомера **1m** (Рисунок 1.1.23). На первой стадии образуется ациклический интермедиат **1m-1**, который быстро циклизуется с образованием диола **1m-2**, который, в свою очередь, элиминирует молекулу воды с образованием **1m-3**. Последующая стадия реакции включает нуклеофильную атаку метилированного азота N-метилмочевины **3b** по электрофильному центру соединения **1m-3**, приводящую к образованию реакционноспособного интермедиата **1m-4**. Указанный промежуточный продукт подвергается перегруппировке с формированием структуры **1m-5**, которая в условиях кислотного катализа претерпевает циклизацию с образованием конечного *цис*-изомера **1m**.

Рисунок 1.1.23 – Схема синтеза соединения **1m**

В результате реакции N,N'-диметилмочевины **4a** с бута-2,3-дионом **5b** или бензилом **5c** соответствующие гликольурилы не образуются [56]. Однако взаимодействие бута-2,3-диона **5b** с N,N'-диметилмочевинной **4a** приводит к образованию диола **6l**, димеризующегося в 5,5'-метиленбис-(1,3,4-триметил-1,3-дигидроимидазол-2-он) **15**, в то время как в случае бензила **5c** образуется диол **6m** претерпевающий пинаколиновую перегруппировку, приводящую к 1,3-диметил-5,5-дифенилгидантоину **16** (Рисунок 1.1.24).

Рисунок 1.1.24 – Схема взаимодействия 1,3-диметилмочевины с бута-2,3-дионом **5b** и бензилом **5c**

1.1.6 Синтез 2,4,6-тризамещённых гликольурилов

2,4,6-тризамещённые гликольурилы синтезируют с использованием двух подходов:

- 1) реакцией 1-алкил-, 1-алкил-3-алкил(арил)мочевин с 1,2-дикарбонильными соединениями [52];
- 2) реакцией 1-алкилмочевин с 1,3-дизамещёнными производными 4,5-дигидроксиимидазолинона [45, 46, 47, 57, 58].

Большинство 2,4,6-тризамещённых гликольурилов получают реакцией 1-алкилмочевин с 1,3-дизамещёнными производными 4,5-дигидроксиимидазолинона (Рисунок 1.1.25).

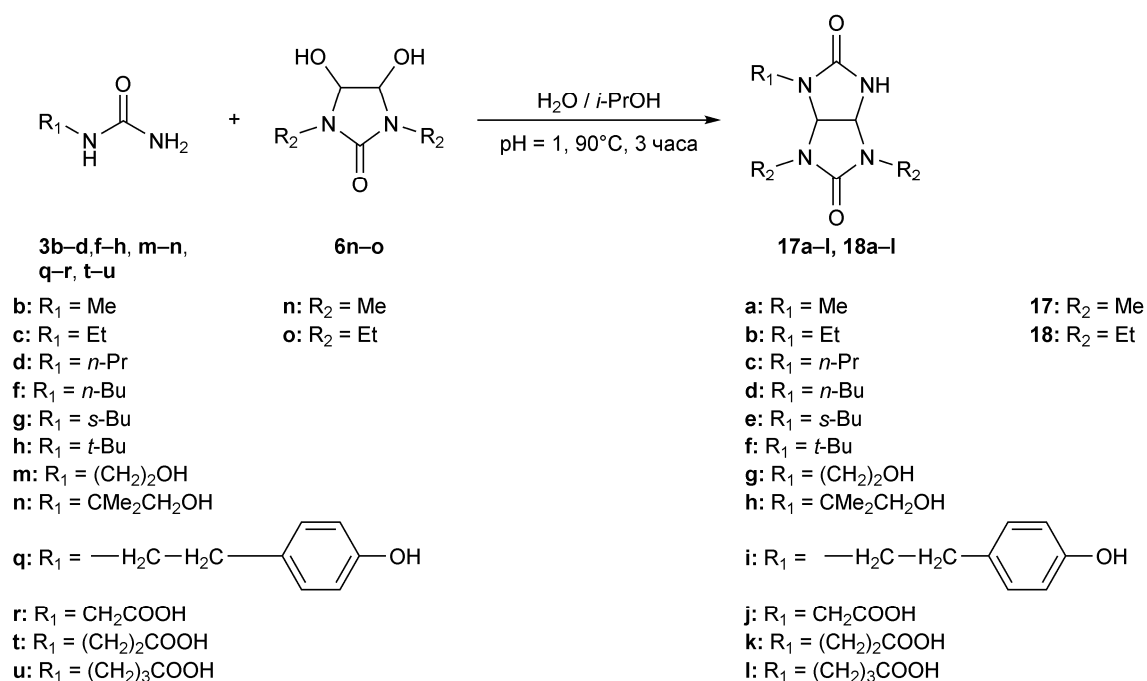


Рисунок 1.1.25 – Схема получения 2,4,6-тризамещённых гликольурилов 17a-l, 18a-l

Реакция 1-алкил-, 1-алкил-3-алкил(арил)мочевин с 1,2-дикарбонильными соединениями (первый подход) используется гораздо реже и реализована в работе [52], где авторами получен 2,8-диметил-6-фенилгликольурил с выходом 24 % (Рисунок 1.1.26).

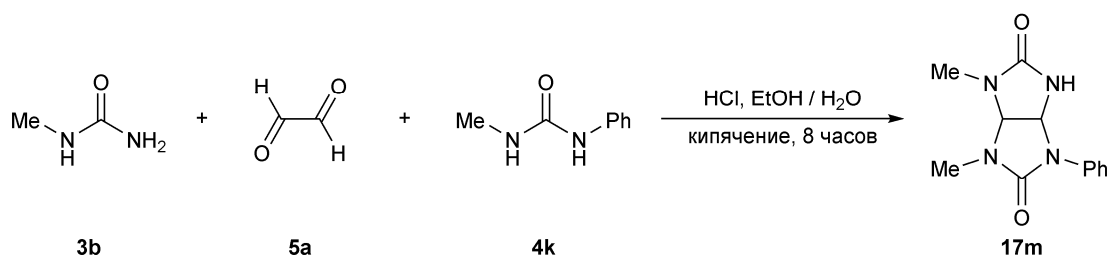


Рисунок 1.1.26 – Схема получения 2,4,6-тризамещённых гликольурилов **17a–l, 18a–l**

1.1.7 Синтез 2,4,6,8-тетразамещённых гликольурилов

Простейший тетразамещённый гликольурил, а именно 2,4,6,8-тетраметилгликольурил **19a**, впервые синтезирован в 1888 г. путём конденсации глиоксаля **5a** и 1,3-диметилмочевины **4a** (Рисунок 1.1.27) [54].

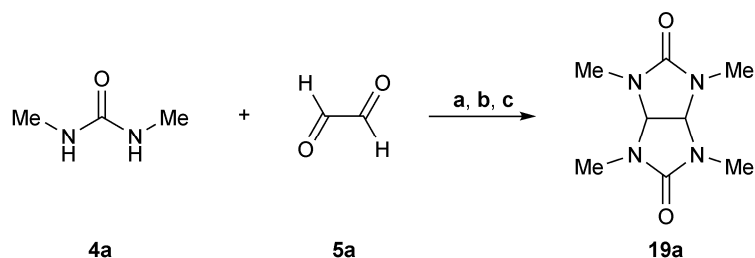


Рисунок 1.1.27 – Схема синтеза 2,4,6,8-тетраметилгликольурила **19a**
a: HCl, H₂O, 25 °C, 2 месяца [54]

b: HCl, H₂O, нагревание, 30 мин, выход 61 % [18]

c: HCl, H₂O, кипячение (95 °C), 60 мин, выход 87 % [59, 60]

2,4,6,8-Тетраэтилгликолурил **19b** также был получен в работе [60] в аналогичных условиях, однако выход его составил лишь 20 %.

Известны работы по синтезу тетразамещённых гликольурилов с N,N'-диизопропилмочевиной [61] и замещёнными N-метил-N'-алкил(арил)мочевинами [45] (Рисунок 1.1.28). В результате образуются, соответственно, соединения **19c, 20a–c** и **21a–c**.

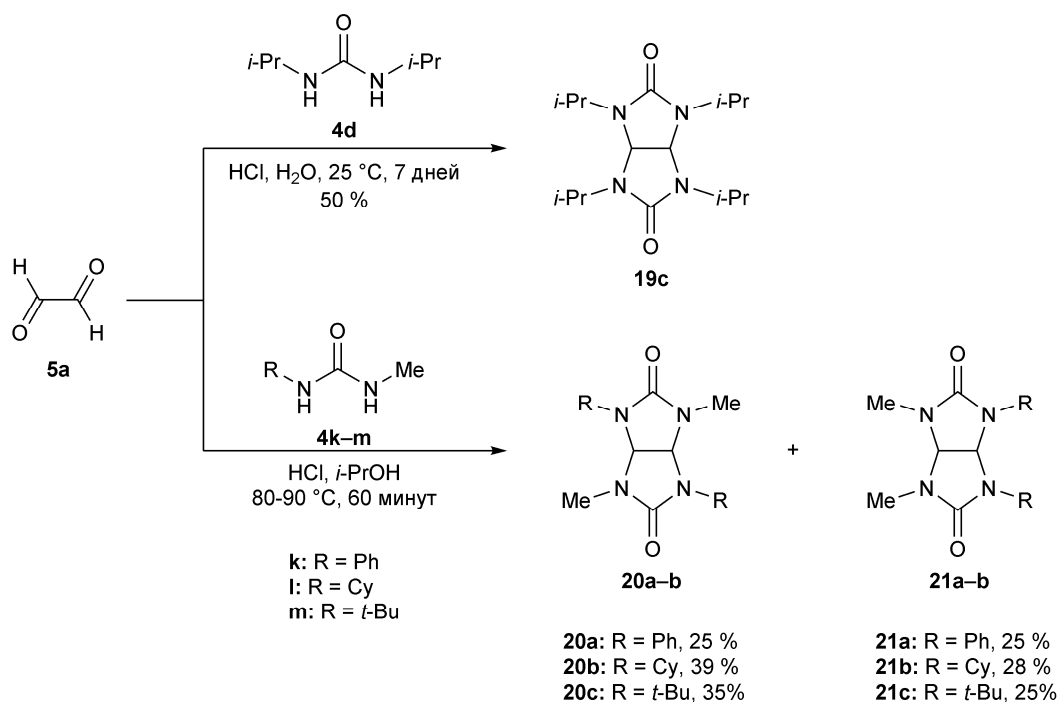


Рисунок 1.1.28 – Схема синтеза соединений **19c**, **20a–c**, **21a–c**

Стоит отметить, что конденсация мочевины и их аналогов с 1,2-дикарбонильными соединениями редко используется в синтезе тетразамещённых гликольурилов. Указанные замещённые получают N-алкилированием гликольурила **1a** соответствующими алкилирующими реагентами – диалкилсульфатом [18] или алкилиодидами [62]. Указанные процессы проводят под действием амида натрия в жидком аммиаке.

В работах [63, 64] предложены методы получения 2,4,6,8-тетразамещённых гликольурилов **19a**, **20d**, **22a–b**, **23a–b** через частично замещённые гликольурилы **13a–b**, **17a–b**, **18a–b** (Рисунок 1.1.29).

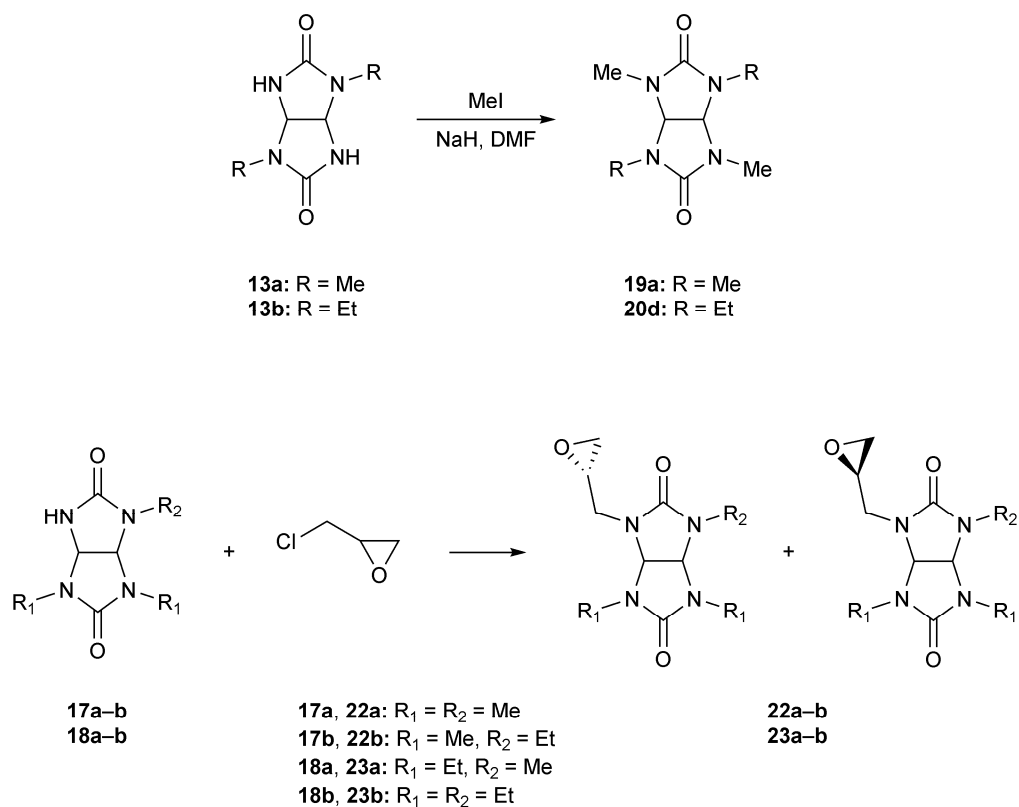


Рисунок 1.1.29 – Схема алкилирования частично замещённых гликольурилов

В рамках исследования разработан метод синтеза ранее неизвестных тетра-N-алкилированных гликольурилов **20с**, **21с**, **24а–г**, **25а–г**, основанный на алкилировании дизамещённых гликольурилов галогеналканами в апротонной полярной среде. Реакция проводилась в ацетонитриле при 60–80 °С в присутствии гидроксида калия в качестве основания (Рисунок 1.1.30) [65]. Используемые 2,6- и 2,8-дизамещённые гликольурилы **13d**, **f**, **i** и **14d**, **f**, **i** получены конденсацией глиоксаля **5а** и соответствующих мочевин **3е**, **h**, **k** и представляют собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров.

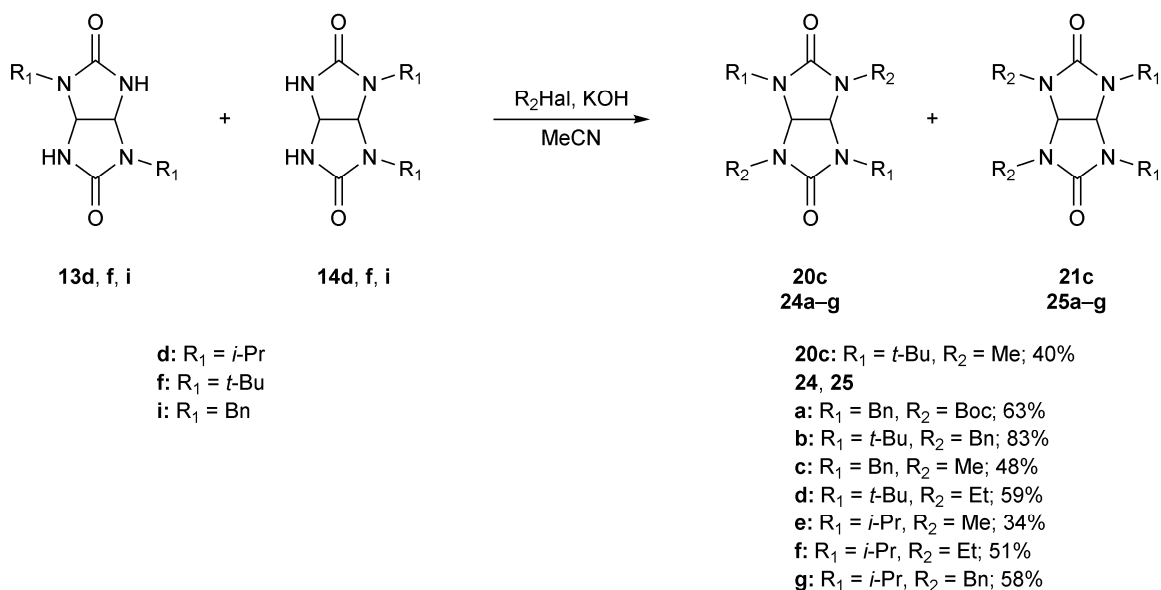


Рисунок 1.1.30 – Схема синтеза тетразамещённых гликольурилов **20c**, **21c**, **24a–g**, **25a–g** в среде MeCN-KOH

Процессы N-бензилирования гликольурила **1a**, относящиеся к категории направленного функционального модифицирования гетероциклических систем, привлекают значительное внимание в контексте разработки высокоэффективных стабилизаторов для синтетических полимеров. Например, бензилирование 2,6-дибензилгликольурила **13i** (полученного конденсацией глиоксаля **5a** с моно-N-бензилмочевинной **3k**) хлористым бензилом в среде ацетонитрила привело к образованию тетрабензилгликольурила **19d** с выходом 63 % [66] (рисунок 1.1.31). Наиболее предпочтительным растворителем для указанного процесса, по мнению авторов, является ацетонитрил, поскольку при его использовании получались наибольшие выходы целевого продукта. Проведение реакции в среде ДМСО или ДМФА, равно, как и в случае прямой реакции с гликольурилом **1a**, не привело к успешному результату. По мнению авторов, бензилхлорид является более эффективным алкилирующим агентом, что обусловлено более высокими выходами и меньшей токсичностью по сравнению с бензилбромидом. В заключении авторы утверждают, что единственным способом получения тетрабензилгликольурила **19d** в настоящее время является реакция N-алкилирования 2,6-дибензилгликольурила **13i**.

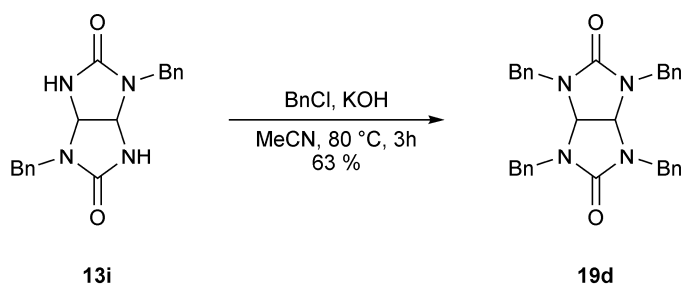


Рисунок 1.1.31 – Схема синтеза тетрабензилгликольурилы **19d**

Альтернативный путь к 2,4,6,8-тетрабензилгликольурилу **19d** через реакцию конденсации 1,3-дибензилмочевины **4n** с глиоксалем **5a** не позволяет достичь желаемого результата, так как сопровождается образованием только оксосоединения, представленного на Рисунке 1.1.32 структурами **26a–b**.

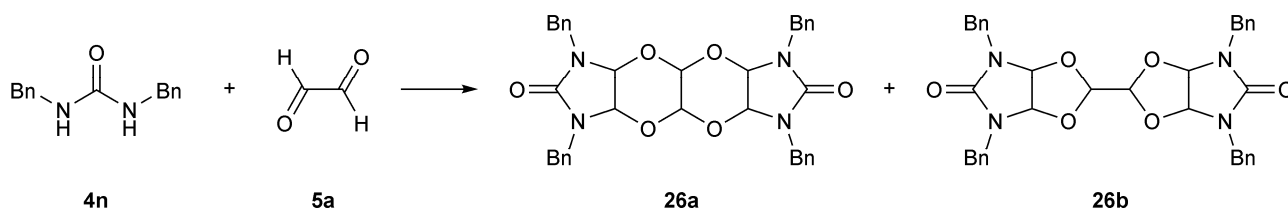


Рисунок 1.1.32 – Схема взаимодействия 1,3-дибензилмочевины **4n** с глиоксалем **5a**

Синтез тетрааллилгликольурилы **19e**, использующегося в синтезе новых функциональных полимеров, был осуществлён алкилированием гликольурилы **1a** аллилгалогенидами в условиях основного катализа (Рисунок 1.1.33) [67, 68].

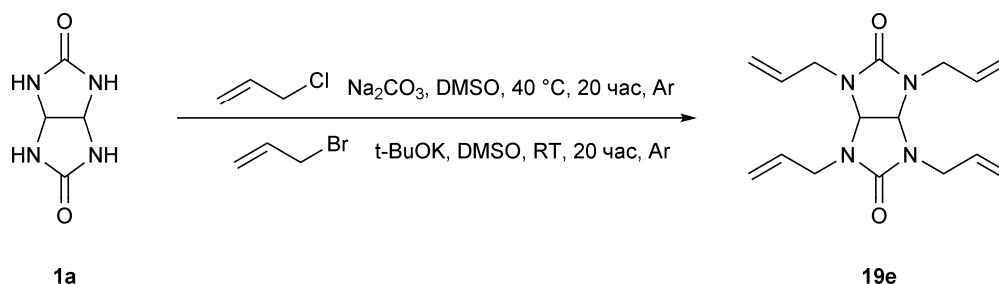


Рисунок 1.1.33 – Схема аллилирования гликольурилы **1a**

Селективная конденсация 1,3-дизамещённых 4,5-дигидроксиимидазолин-2-онов **6n–o** с асимметричными 1-метил-3-алкилмочевинами **4l–m**, **4o–p**

обеспечивает формирование тетразамещённых гликольурилов **27a–d**, **28a–d** (Рисунок 1.1.34) [45].

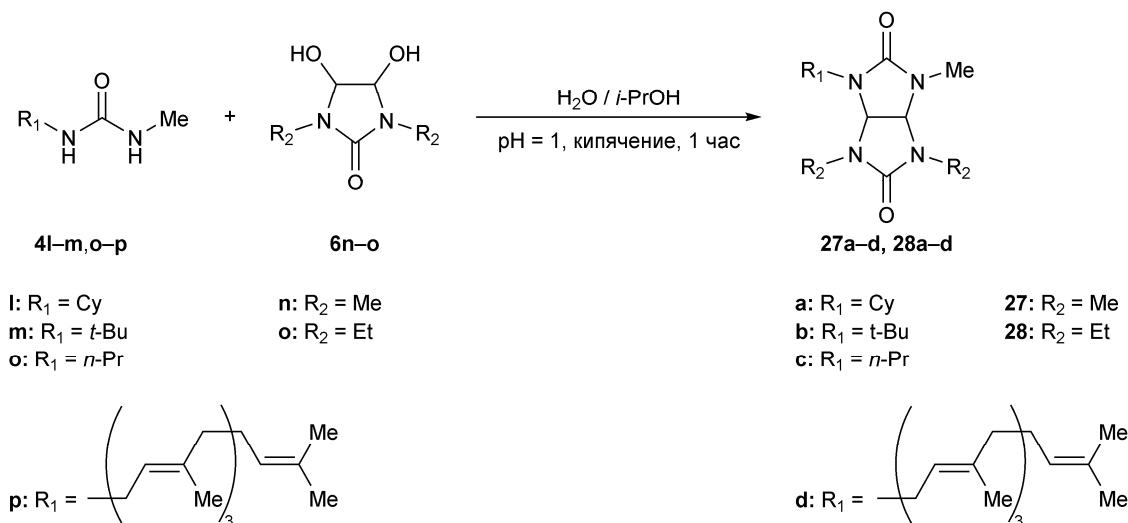


Рисунок 1.1.34 – Схема получения тетразамещённых гликольурилов **27a–d**, **28a–d**

Более ста лет назад опубликованы результаты [1] по синтезу 1,2,4,5,6,8-гексаметилгликольурила (Рисунок 1.1.35).

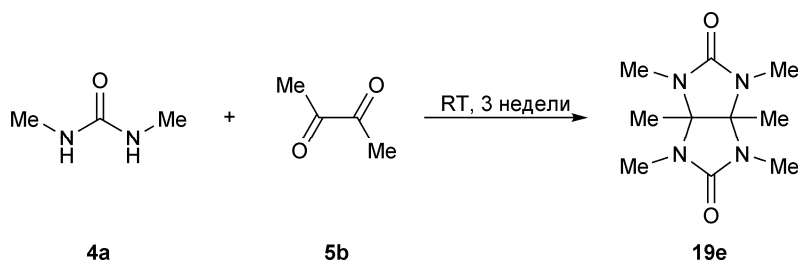


Рисунок 1.1.35– Схема получения тетразамещённых гликольурилов **27a–d**, **28a–d**

В заключение отметим, что существуют способы синтеза тетразамещённых гликольурилов с использованием изоцианатов [69], но этот приём не нашёл широкого применения в синтетической практике.

1.1.8 Синтез пропелланов

Производное циклических мочевин, состоящее из трех конденсированных циклов, связанных общей углерод-углеродной связью, включающих гликольурильный фрагмент – 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан **29** – представляет значительный интерес (Рисунок 1.1.36). Такого рода [3.3.3]пропелланы вызвали особый интерес в научном сообществе, став предметом ряда обзоров [70, 71].

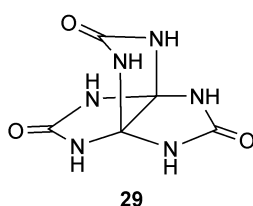


Рисунок 1.1.36 – 3,7,10-триоксо-2,4,6,8,9,11-гексааза[3.3.3]пропеллан **29**

В рамках современных исследований был разработан инновационный подход к синтезу [3.3.3]пропеллана **30**, содержащего пять атомов азота, основанный на использовании 1,5-дизамещённого гликольурила **1k** в качестве ключевого прекурсора (Рисунок 1.1.37).

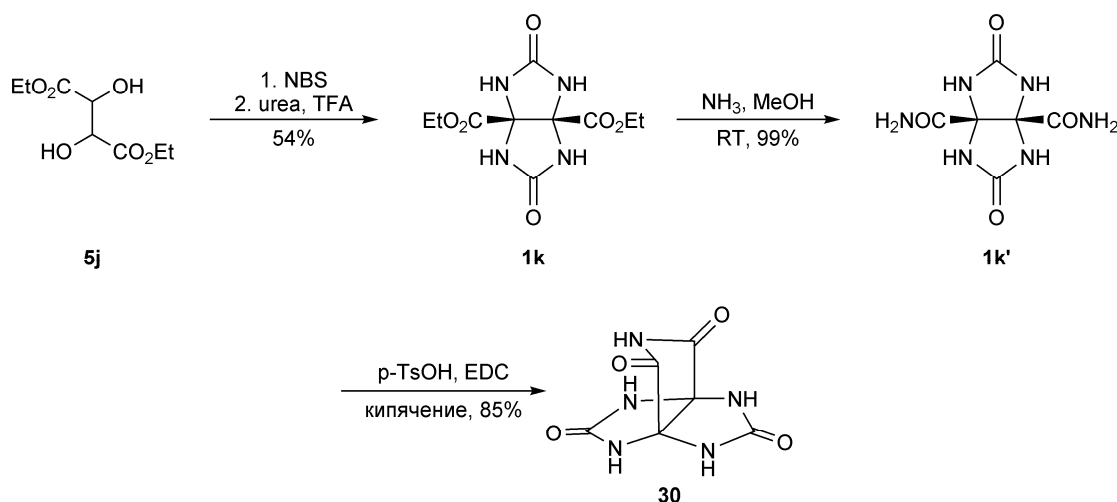


Рисунок 1.1.37 – Схема синтеза [3.3.3]пропеллана **30**

Синтез включает две последовательные стадии: вначале происходит конденсация диэтилтартрата **5j** с мочевиной **3a** в присутствии кислотного

катализатора, приводящая к образованию бициклического интермедиата **1k**; следом протекает образование промежуточного бисамида **1k'**, который трициклизуется в целевую пропеллановую структуру **30** в среде толуола при 110–120 °С с использованием *p*-толуолсульфокислоты [72].

Другой подход к [3.3.3]пропеллану **29** проиллюстрирован в работе [73], где разработан метод получения [3.3.3]гексазапропелланового каркаса с шестью NH-группами (Рисунок 1.1.38).

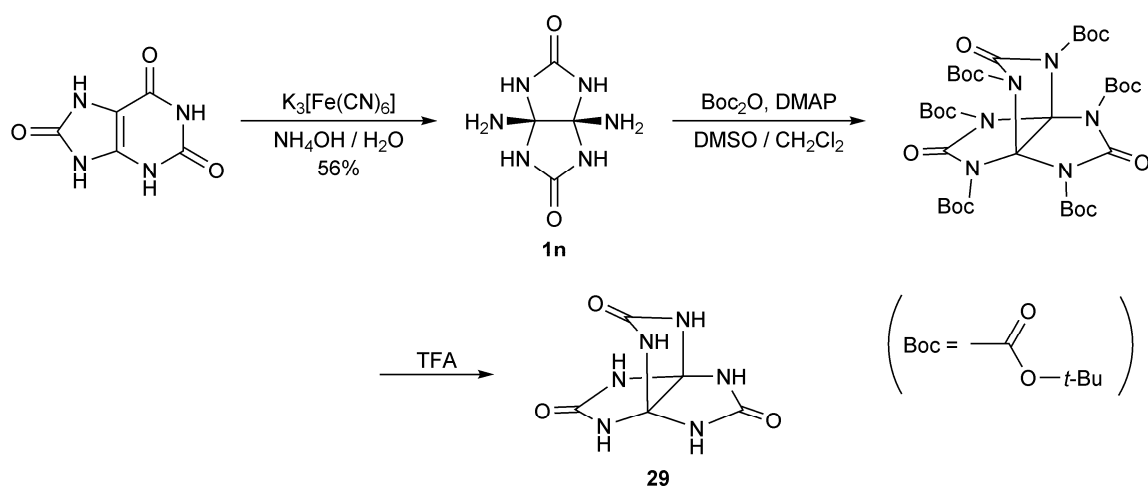


Рисунок 1.1.38 – Схема синтеза пропеллана **29** из мочевой кислоты через 1,5-диаминогликольурил **1n**

Наиболее эффективная стратегия синтеза пропеллана **29** была представлена в исследовании [74], где реализован одноэтапный синтез с применением карбонилдиимидазола в качестве активирующего агента. Реакция проводилась в мягких температурных условиях (15–20 °С), обеспечивая высокую селективность процесса. Ключевым преимуществом метода является отсутствие необходимости в многостадийной очистке: целевое соединение **29** выделяли посредством кристаллизации из ацетона, что позволило достичь выхода 85 % (Рисунок 1.1.39).

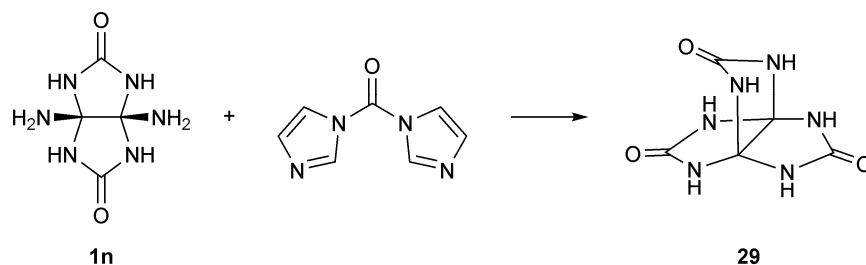


Рисунок 1.1.39 – Схема синтеза пропеллана **29** из 1,5-диаминогликольурила **1n** с карбонилдиимидазолом

В работе [75] впервые описан синтез полициклических структур, содержащих гликольурильный фрагмент. Авторами изучены условия и закономерности протекающих реакций, что в итоге позволило разработать метод синтеза диуреиновых производных фенантрехинонов (Рисунок 1.1.40).

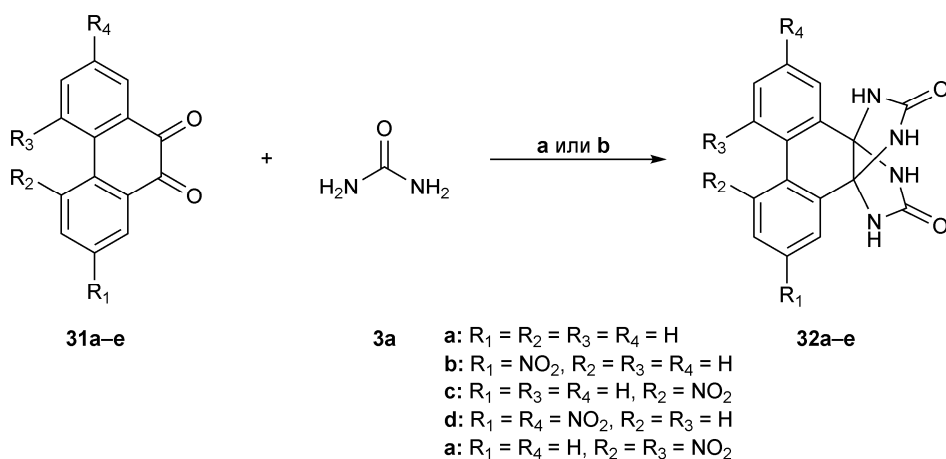


Рисунок 1.1.40 – Схема синтеза диуреинов фенантрехинонов **32a-e** с использованием 1,2-дикарбонильных соединений **31a-e**:

a: HCl, n-BuOH, кипячение, 1–3 часа
b: HCl, AmOH, кипячение, 5–10 часов

Этими же авторами [76] описан синтез пропеллана **33a**, содержащего гликольурильный фрагмент, с использованием циклогексан-1,2-диона **5k** (Рисунок 1.1.41).

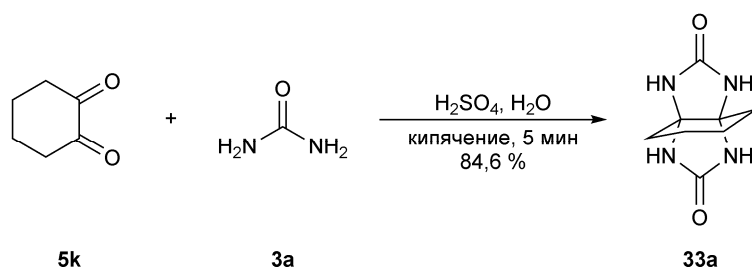


Рисунок 1.1.41 – Схема синтеза пропеллана **33a** из циклогексан-1,2-диона **5k** и мочевины **3a**

В работе [77] получен ряд как уже синтезированных (**33a**), так и новых пропелланов **33b–f** с гликольурильным каркасом (Рисунок 1.1.42).

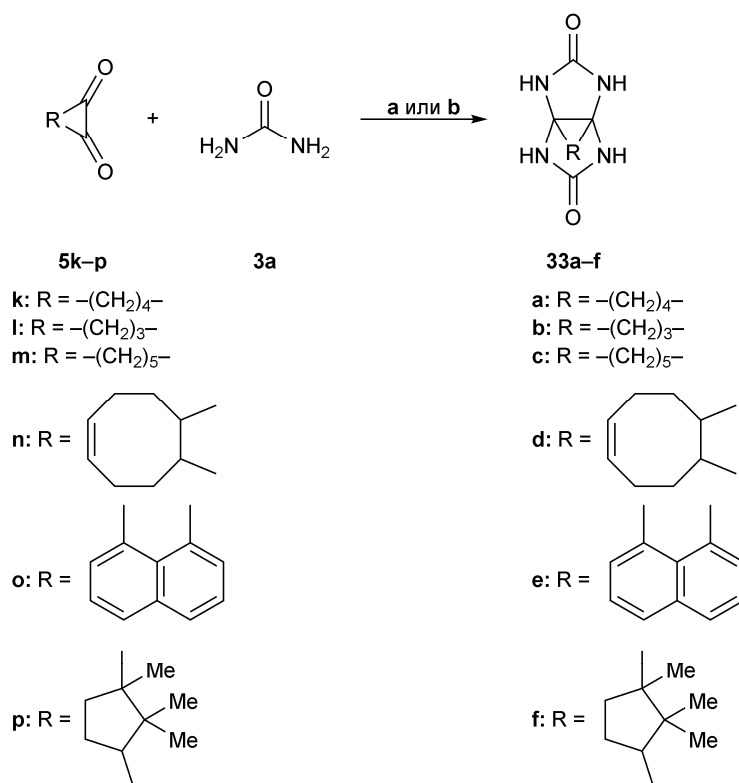


Рисунок 1.1.42 – Схема синтеза пропелланов **33a–f**:

a – HCl, H₂O, нагревание

b – TFA, C₆H₆, кипячение

1.2 Химические свойства гликольурилов

1.2.1 Галогенирование гликольурилов

Галогенированные производные гликольурила находят широкое применение в химических и промышленных процессах благодаря своей полифункциональной реакционной способности. Эти соединения демонстрируют выраженные окислительные свойства и широко применяются как эффективные реагенты в реакциях электрофильного замещения [78], окислительно-восстановительных превращений органических субстратов [79], а также дезинфицирующие и моющие средства [80]. Высокая галогенирующая и окислительная активность галогенпроизводных гликольурила зависит от типа галогена [81]. Например, хлорзамещённый гликольурил применяется в очистке, осветлении и обеззараживании промышленных и сточных вод, поскольку является активным хлора.

В слабощелочной среде гликольурил **1a** подвергается хлорированию элементарным хлором с получением N,N,N,N-тетрахлорзамещённого **34a**, нерастворимого в воде и реагирующего с ДМСО со взрывом. В органической химии N,N,N,N-тетрахлоргликольурил **34a** применяется в качестве мягкого хлорирующего агента в органическом синтезе, и удобен тем, что имеет большую термическую стабильность, чем другие известные хлорамиды [82].

Известно [81], что, подбирая количество хлорирующего реагента, можно выделить N,N-дихлорпроизводное гликольурила **34b** (Рисунок 1.2.1).

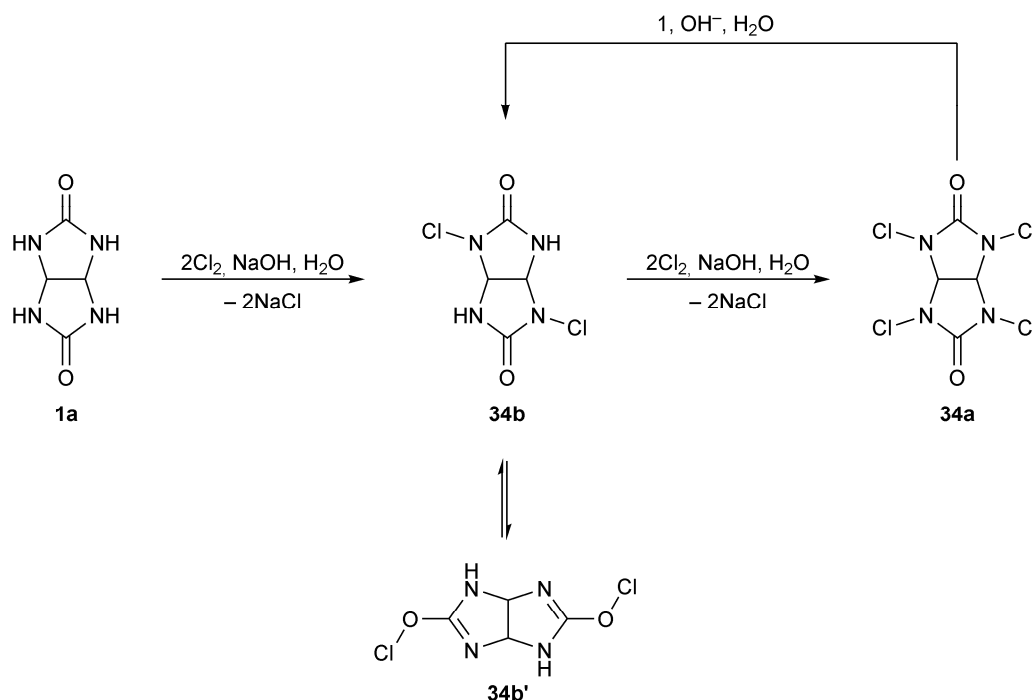


Рисунок 1.2.1 – Схема получения хлорпроизводных гликольурила

В условиях щелочного катализа взаимодействие N,N,N,N-тетрахлоргликольурила **34a** с гликольурилом **1a** приводит к селективному образованию дихлорзамещённого продукта – 2,6-дихлор-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диону **34b** через равновесный гидролиз N-Cl связей.

N-Галогензамещённые бициклические бисмочевины стабильны в водных средах при кислых значениях pH. Экспериментальные исследования подтвердили отсутствие значимой реакции обмена между тетрахлоргликольурилом **34a** и гликольурилом **1a** в присутствии кислых катализаторов при 25 °C в течение 24 часов [81].

Оптимальные выходы N,N,N,N-тетрахлоргликольурила **34a** достигаются в слабокислых и нейтральных условиях [83]. Снижение эффективности синтеза в кислых средах ($\text{pH} < 3$) обусловлено двумя факторами: во-первых, уменьшением растворимости молекулярного хлора в реакционной массе, а во-вторых, смещением термодинамического равновесия в сторону исходных реагентов. В щелочной среде ($\text{pH} > 8$) синтез дихлорпроизводного **34b** требует значительного избытка хлора для

подавления конкурирующих процессов щелочного гидролиза амидных групп и образования гипохлорит-анионов.

Кристаллический N,N-дихлоргликольурил **34b** проявляет характерные полосы поглощения в ИК-спектре, включая интенсивный сигнал карбонильной группы при 1740 см^{-1} , а также сигналы, соответствующие колебаниям эфирных связей (1250 см^{-1} и 1100 см^{-1}), которые отсутствуют в спектре его N,N,N,N-тетрахлорпроизводного **34a**. По мнению авторов работы [81] кристаллический N,N-дихлоргликольурил **34b** представляет собой молекулярное соединение структур **34b** и **34b'**. Наличие изомеров подтверждается и в спектре ЯМР ^{13}C (D_2O) этого соединения наличием трех сигналов метинового атома углерода при 72.86, 64.59 и 62.87 м. д. Кроме того, отсутствие химических сдвигов мочевиного карбонила или изомочевинного углерода может являться результатом быстрых таутомерных превращений в водном растворе N,N-дихлоргликольурила **34b** [81].

Разработан усовершенствованный метод синтеза хлорпроизводных гликольурилов, характеризующийся высокой эффективностью. Метод основан на применении трихлоризоциануровой кислоты в качестве ключевого реагента, обеспечивающего селективное хлорирование при комнатной температуре. Отличительной особенностью подхода является отсутствие необходимости в поверхностно-активных веществах, что минимизирует образование побочных продуктов и упрощает выделение целевых соединений [84]. Химическая устойчивость N,N-дихлоргликольурила **34b** к действию сильных окислителей (KBrO_3), легла в основу разработки высокоэффективного метода синтеза N-хлорпроизводных гликольурилов. Указанный способ, характеризующийся выходом 95–98 %, основан на селективном хлорировании бициклических бисмочевин смесью $\text{HCl} / \text{KBrO}_3$ [80, 85]. Использование бромата калия (KBrO_3) в качестве окислителя в данной методике обусловлено его уникальной способностью генерировать молекулярный хлор *in situ* в кислой среде, который и выступает хлорирующим агентом.

Аналогично хлорированию, бромирование гликольурила **1a** протекает в щелочной среде ($\text{pH} = 9\div 10$) с участием молекулярного брома (Рисунок 1.2.2) [86,

87]. N,N,N,N-тетрабромгликольурил **35a** демонстрирует выраженные окислительные свойства, обусловленные лабильностью связей N–Br, что делает его ключевым компонентом в многофункциональных промышленных составах. В частности, N,N,N,N-тетрабромгликольурил **35a** применяется как бактерицидный агент, компонент отбеливающих и моющих составов, бромлирующее средство и радикальный инициатор [87].

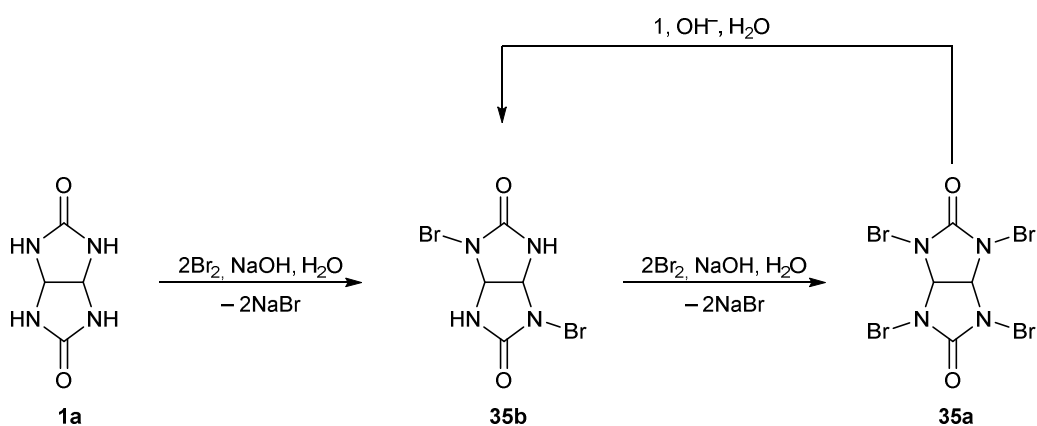


Рисунок 1.2.2 – Схема получения бромпроизводных гликольурила

С учётом того, что окисляющая способность галогенов и гипогалогенидов сильно зависит от pH среды, рассматривались взаимопревращения в ряду N-галогенпроизводных гликольурилов [88]. Взаимодействием N,N,N,N-тетрахлоргликольурила **34a** с KBr в присутствии щелочного катализатора получен N,N,N,N-тетрабромгликольурил **35a** с выходом 75 % (Рисунок 1.2.3), который превращается в N,N,N,N-тетрахлоргликольурил **34a** при действии элементарного хлора или системы $\text{HCl} / \text{KBrO}_3$ с выходами 85 % и 78 %, соответственно [81]. В обоих случаях в качестве побочного продукта образуется хлорид брома, активное удаление которого из зоны реакции позволяет вдвое сократить время процесса – от 1 часа до 30 минут [81].

Бромирование гликольурила **1a** в кислых средах характеризуется низкой эффективностью синтеза тетрабромпроизводного **35a**, за исключением случаев применения сильных окислителей [88]. Однако даже в таких условиях максимальный выход **35a** не превышает 45 %. В сильнощелочных средах

наблюдается резкое снижение выхода тетрабромгликольурила **35a** вследствие диспропорционирования молекулярного брома с образованием гипобромит-аниона (BrO^-).

Действием молекулярного иода на тетрабромгликольурил **35a** в полярных растворителях (1,4-диоксан, уксусная кислота, уксусный ангидрид) получен 2,4,6,8-тетраиод-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-дион **36a** [89], который нашел применение как мягкий иодирующий агент в органических реакциях [90].

Побочным продуктом в этой реакции, по аналогии с бромированием, является бромид иода. В то же время синтез N,N,N,N-тетраиодгликольурила **36a** реакцией N,N,N,N-тетрахлор- **34a** или N,N,N,N-тетрабромгликольурила **35a** с использованием иодидов щелочных металлов в присутствии щелочи не увенчался успехом [89]. По-видимому, в таких условиях протекает быстрое диспропорционирование аниона IO^- на анионы IO_3^- и I^- .

Совокупный анализ спектральных данных и результатов квантово-химического моделирования позволил предположить возможность образования катиона I_3^+ и иодсодержащего сульфатного производного (IOSO_3H) при растворении N,N,N,N-тетраиодгликольурила **36a** в концентрированной серной кислоте [91]. Теоретические расчеты продемонстрировали термодинамическую предпочтительность данного пути за счёт стабилизации образующихся ионов за счёт кислотно-основного взаимодействия с H_2SO_4 .

Важно подчеркнуть, что процесс галогенирования гликольурилов при использовании молекулярных галогенов отличается значительным недостатком, заключающимся в том, что в ходе реакции образуются галогенид-анионы, которые могут окисляться, вызывая тем самым сдвиг равновесия в направлении исходных веществ.

N-Фторпроизводные гликольурилов до сих пор не получены.

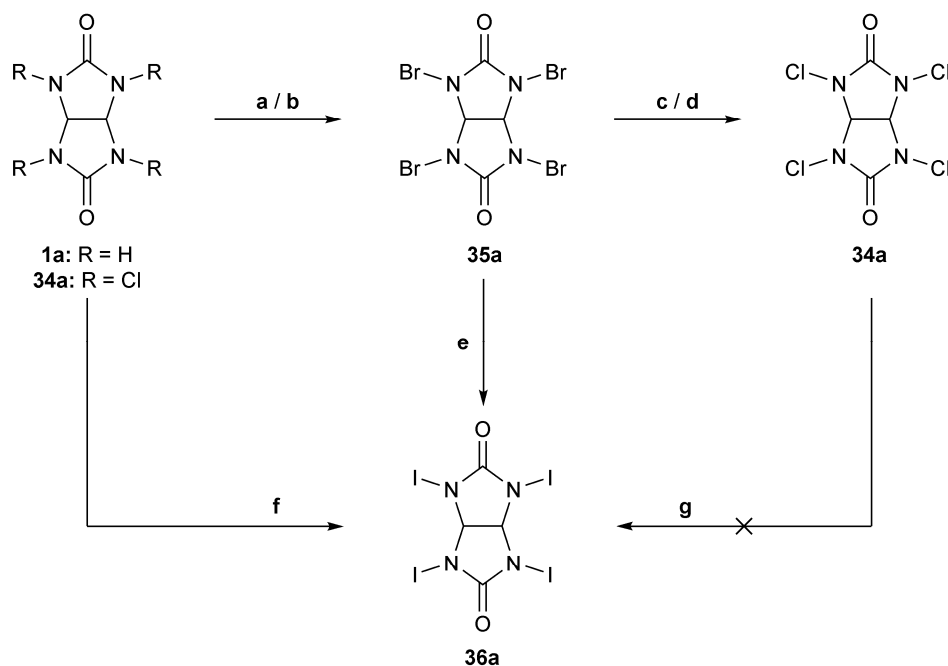


Рисунок 1.2.3 – Взаимопревращения в ряду N-галогенпроизводных гликольурилов

a: $Br_2 / NaOH, H_2O, pH = 9 \div 10$, выход 75 %;

b: $KBr / OH^-, H_2O$;

c: Cl_2 , выход 85 %;

d: $HCl / KBrO_3$, выход 78 %

e: I_2 , выход 87 %

f: I_2 / H_2SO_4

g: $KI / OH^-, H_2O$

1.2.2 Ацилирование гликольурилов

Синтез тетраацетилгликольурила **37a** реализуется преимущественно двумя стратегиями, различающимися механизмом активации субстрата. Первый подход основан на *in situ* генерации реакционноспособных N-анионов гликольурила **1a**, достигаемой обработкой сильными основаниями (например, $BuLi$ в ТГФ), что обеспечивает последующее селективное ацетилирование всех четырёх азотистых центров. Второй метод предполагает использование классических ацилирующих агентов (уксусный ангидрид, ацетилхлорид) в присутствии основных или кислотных каталитических систем. Первые успешные попытки синтеза тетраацетилгликольурила **37a** датируются концом XIX – началом XX века [16].

Дальнейшее исследование синтеза тетраацетилгликольурила **37a** выявило (Рисунок 1.2.4), что максимальная эффективность процесса достигается при

использовании каталитических систем на основе ацетата натрия в сочетании с минеральными кислотами (HClO_4 , H_2SO_4). Применение кислот Льюиса при ацетилировании гликольурилы **1a** вызывает резкое падение выхода целевого продукта **37a** реакции до 10 % [92].

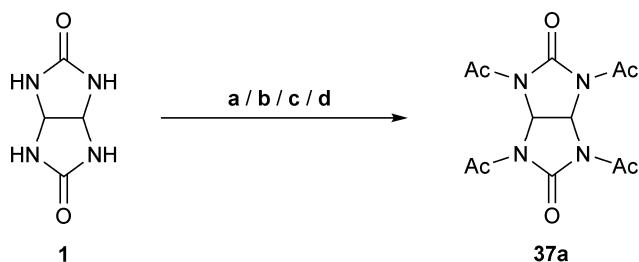


Рисунок 1.2.4 – Способы синтеза соединения **37a**

- a:** Ac_2O , AcONa [93];
b: BuLi , AcCl / THF;
c: кетен ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) [94];
d: Ac_2O , HClO_4 (или H_2SO_4) [92]

Синтез N-ацильных производных гликольурилы [94, 95, 96] в целом следует методологическим подходам, представленным на Рисунке 1.2.4, однако в ряде случаев реакции проводились в специфических условиях. Например, в исследованиях [97, 98, 99] детально изучены процессы N-ацилирования тетраметилгликольурилы **13l** и его тионовых производных, а также методом РСА проведён анализ особенностей их структуры.

Особого внимания заслуживает уникальная внутримолекулярная реакция $\text{N} \rightarrow \text{C}$ -переацетилирования, протекающая в *син*-диацетилгликольуриле **38b** под действием амилата лития в среде тетрагидрофурана (Рисунок 1.2.5). Разработанный метод позволил авторам работы [97] осуществить направленную функционализацию гликольурилов, обеспечив селективный синтез не только замещённых N-ацетилгликольурилов **38a** и **38b**, но и труднодоступных соединений **38c–g**.

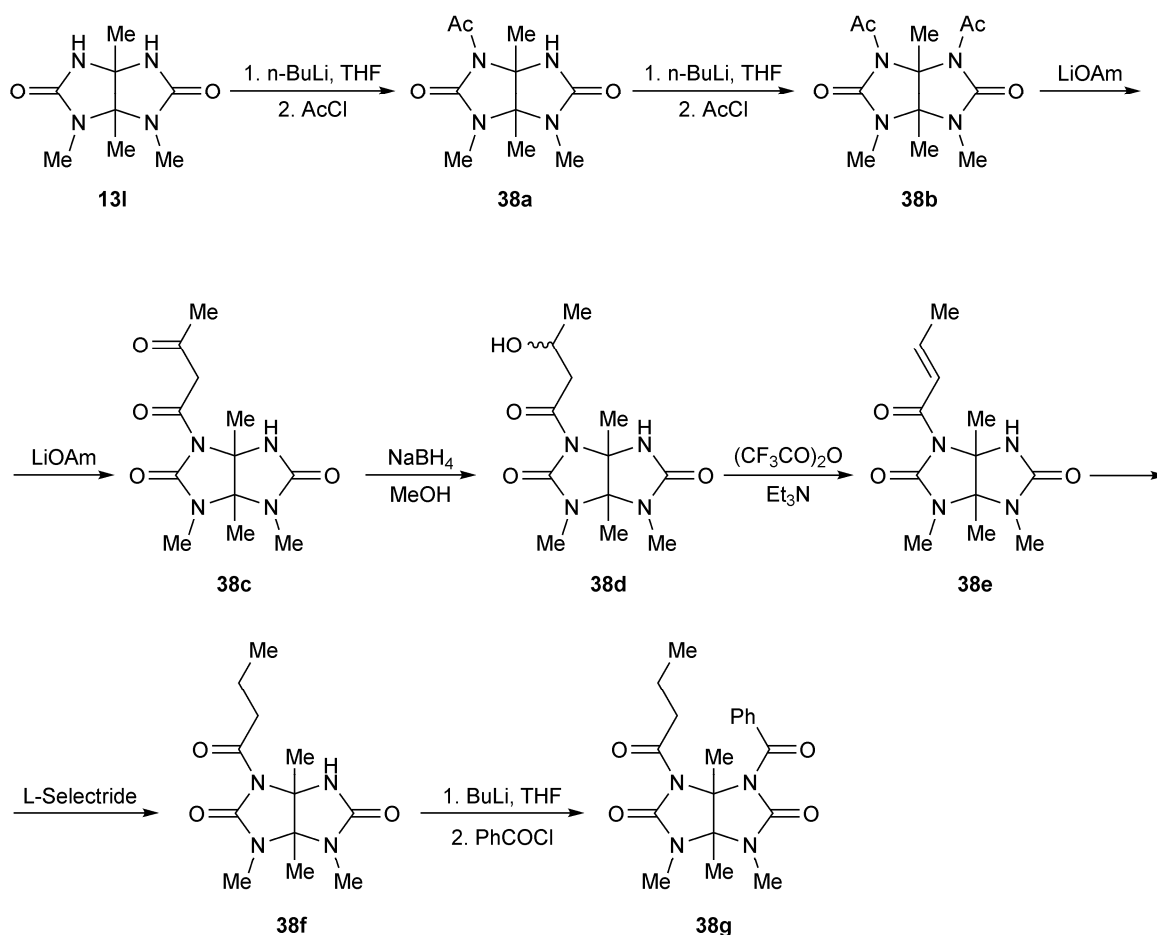


Рисунок 1.2.5 – Реакции ацилирования соединения **13l**

Рентгеноструктурный анализ тетраацетилгликольурила **37a** выявил выраженную конформационную неоднородность ацетильных групп, проявляющуюся в различии их пространственной ориентации относительно гетероциклического каркаса. Количественная оценка диэдральных углов продемонстрировала, что заместители в позициях N2 и N6 характеризуются повышенной конформационной напряжённостью по сравнению с N4 и N8. Следует подчеркнуть, что даже незначительное нарушение копланарной конфигурации в молекулярных структурах гликолурилов способно провоцировать существенное ослабление взаимодействий между атомами азота амидных групп и карбонильными атомами углерода.

Структурный анализ тетраацетилгликолурила **37a** позволяет предположить, что конформационная динамика молекулы, в частности её «скрученная» геометрия является ключевым фактором, модулирующим реакционную способность.

Результаты квантово-химического моделирования [99] демонстрируют, что асимметричное пространственное расположение ацетильных заместителей способствует перераспределению электронной плотности, приводя к её локализации на азотных атомах N2 и N6. Это явление, вероятно, объясняет повышенную электрофильную активность данных центров в реакциях нуклеофильного замещения.

В исследовании, представленном в работе [100], проведено детальное изучение кинетики и механизма процесса гидролиза тетраацетилгликолурида **37a**. Эксперименты осуществлялись в водно-спиртовой среде в стандартных условиях и контролируемом значении $\text{pH} = 10$. В ходе работы была проанализирована реакционная способность ряда нуклеофильных реагентов, что позволило определить, что гидролиз тетраацетилгликолурида **37a** протекает ступенчато, с последовательным с образованием N-ацетилгликольуридов **37b–f** и, в итоге – гликольурида **1a** (Рисунок 1.2.6). Для изученных процессов авторами [100] приводится траектория образования диацетилгликольуридов **37c–e**.

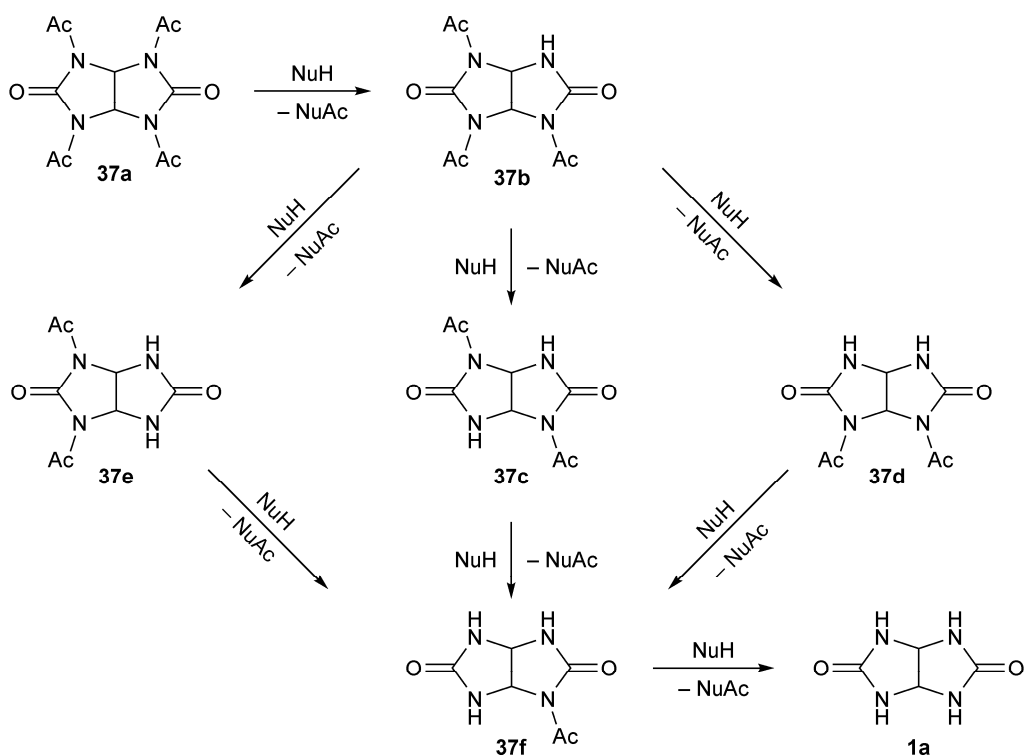


Рисунок 1.2.6 – Схема ступенчатого гидролиза тетраацетилгликольурида **37a**

Склонность тетраацетилгликольурила **37a** к гидролизу позволила авторам работы [101] сравнительно легко синтезировать промежуточный *цис*-диацетилгликольурил **37d**, в котором две оставшиеся ацетильные группы использованы в качестве защиты при проведении дальнейшего синтеза труднодоступных N-бензильных производных— мономера **14i** и димера гликольурила **14i-dim** (Рисунок 1.2.7).

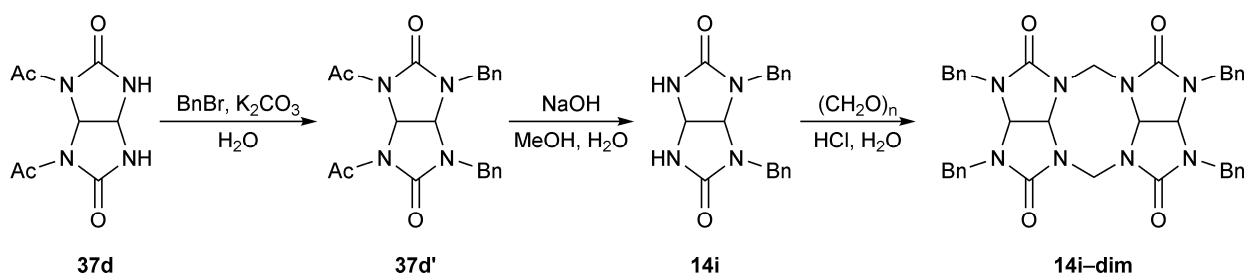


Рисунок 1.2.7 – Синтез N-бензильного мономера **14i** и димера гликольурила **14i-dim**

Экспериментально показано [101], что применение ряда бифункциональных реагентов, обладающих повышенной нуклеофильной активностью (Таблица 1.2.1), обеспечивает региоселективное формирование изомеров диацетилгликольурила **37c-d** (Рисунок 1.2.8). Указанные соединения образуются в приблизительно эквимолярном соотношении (1:1). Последующее разделение полученных изомеров достигается методом дробной кристаллизации в среде уксусной кислоты.

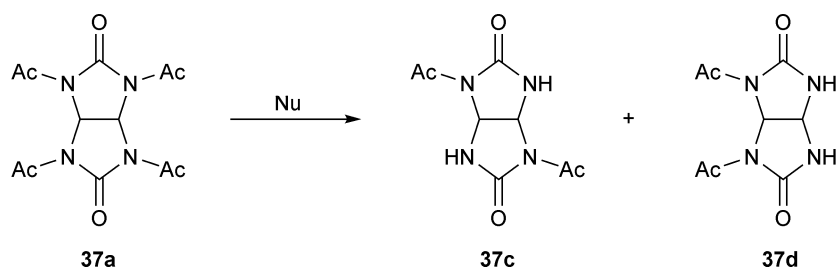
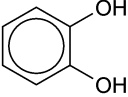
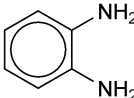
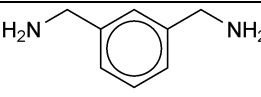
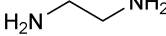


Рисунок 1.2.8 – Схема бисдеацетилирования тетраацетилгликольурила **37a** действием бифункциональных нуклеофильных реагентов

Таблица 1.2.1 – Влияние бифункциональных нуклеофилов на региоселективность процесса образования изомеров диацетилгликолурилов **37c–d**

Нуклеофил	Растворитель, условия	Соотношение 37c : 37d
	MeCN, K ₂ CO ₃	100:0
	CH ₂ Cl ₂	100:0
	CH ₂ Cl ₂	55:45
	CH ₂ Cl ₂	59:41

В исследовании, изложенном в работе [100], впервые проведен комплексный анализ ацетилирующей активности тетраацетилгликолурила в реакциях с первичными аминами алифатического и ароматического ряда. С целью расширения полученных экспериментальных результатов предложена новая методика синтеза некоторых N-ацетиламидов в условиях механохимической активации [102]. Кроме того, для ряда биогенных спиртов нами показана возможность использования соединения **37a** в качестве реагента O-ацетилирования [103]. Указанные данные более подробно представлены в разделе 3 при обсуждении результатов работы.

1.2.3 N-нитрозирование и N-нитрование гликольурилов

Процессы N-нитрозирования занимают значимое положение в исследованиях, связанных с синтезом органических соединений и биохимическими системами, что обусловлено их ролью в формировании нитрозаминов и других функциональных соединений [104]. Например, N-нитрозосоединения находят применение в фармакологии в качестве биоактивных агентов транснаитрозирования, обеспечивающих направленный транспорт нитрозильных групп в биологических системах [105]. Помимо этого, N-нитрозосоединения

выступают ключевыми интермедиатами в синтетической органической химии, обеспечивая формирование соединений с N–N-связями, которые представляют интерес для конструирования сложных молекулярных структур, включая гетероциклические соединения и координационные комплексы [106, 107].

Синтетически доступные N-нитрозопроизводные гликольурила представлены преимущественно моно- **39a** и динитрозированными **40a** соединениями (Рисунок 1.2.9), проявляющими выраженные пенообразующие свойства, что обуславливает их применение в технологиях получения термопластичных полимеров [108]. Типовая методика синтеза N-нитрозопроизводных соединений основана на реакции гликольурила **1a** с нитритом натрия в водной среде в присутствии концентрированной минеральной кислоты, проводимой в условиях контролируемого температурного режима (0–5 °C) [108, 109] (рисунок 1.2.9).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что применение азотной кислоты в реакциях N-нитрозирования гликольурила **1a** обеспечивает повышенный выход целевого N-нитрозопроизводного гликольурила **39a**. В то же время, использование альтернативных минеральных кислот (серной, соляной) или ледяной уксусной кислоты приводит к существенному снижению эффективности синтеза. Следует отметить, что указанные условия сопряжены с выраженной коррозионной активностью реакционной среды.

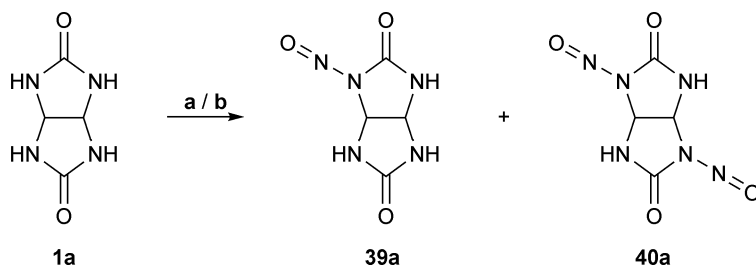


Рисунок 1.2.9 – Схема нитрозирования гликольурила **1a**:

a – смесь $\text{NaNO}_2 + \text{HNO}_3$, плюс 10 °C [108]

b – смесь $\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$, минус 4 °C [109]

Нитропроизводные гликольурила широко применяются в качестве взрывчатых веществ [110, 111]. Первые нитропроизводные гликольурила были открыты в конце XIX века [112, 113], тогда же было показано, что они обладают способностью к детонации. Подробнее их характеристики были приведены в кратком сообщении [114].

Проведенные исследования реакций N-нитрования гликольурила **1a** демонстрируют, что преобладающим продуктом в указанном процессе является *анти*-N,N-динитрозамещенное соединение **41b**. Однако в реакционной системе также обнаруживается монозамещенное производное **41a**, выступающее ключевым интермедиатом, последующее нитрование которого в условиях использования бинарной системы (азотная кислота/серный ангидрид) приводит к селективному образованию тетранитрогликольурила **41c**. Высокая селективность по динитрогликольурилу **41b** достигается посредством проведения реакции нитрования гликольурила **1a** концентрированной азотной кислотой в присутствии мочевины или её нитрата. Альтернативный подход предполагает использование автоклавной методики, где процесс проводится в среде жидкого диоксида углерода при давлении 60 бар и температуре 5 °C с применением азотного ангидрида (N_2O_5) в качестве высокоактивного нитрующего агента [115]. Получение тетранитрогликольурила **41c** возможно с использованием нитрующей смеси HNO_3 / N_2O_5 [116] или HNO_3 / As_2O [117] (рисунок 1.2.10). Позднее были описаны кристаллические структуры полученных динитропроизводных гликольурила [118, 119], где сказано, что нитрогруппы находятся в *анти*-положении друг к другу в разных плоскостях.

Тетранитрогликольурил **41c** – термически стабильное кристаллическое вещество белого цвета с плотностью 1,98–2,04 г/см³, которое используется в смесях с другими высокоэнергетическими взрывчатыми веществами, как компонент пороха, бустерного заряда и других взрывчатых веществ. В исследовании, описанном в работе [120], представлены экспериментальные данные по растворимости тетранитрогликольурила **41c** в ряде органических растворителей, включая ацетон, метанол, этанол, этилацетат, нитрометан и хлороформ. Измерения

проводились гравиметрическим методом в температурном диапазоне 295–318 К, что позволило количественно оценить зависимость растворимости соединения от термодинамических условий. Авторами отмечено, что при выделении тетранитрогликольурила **41c** чистота взрывчатого вещества напрямую коррелирует с его взрывоопасностью и стабильностью, а перекристаллизация **41c** является оптимальным методом очистки.

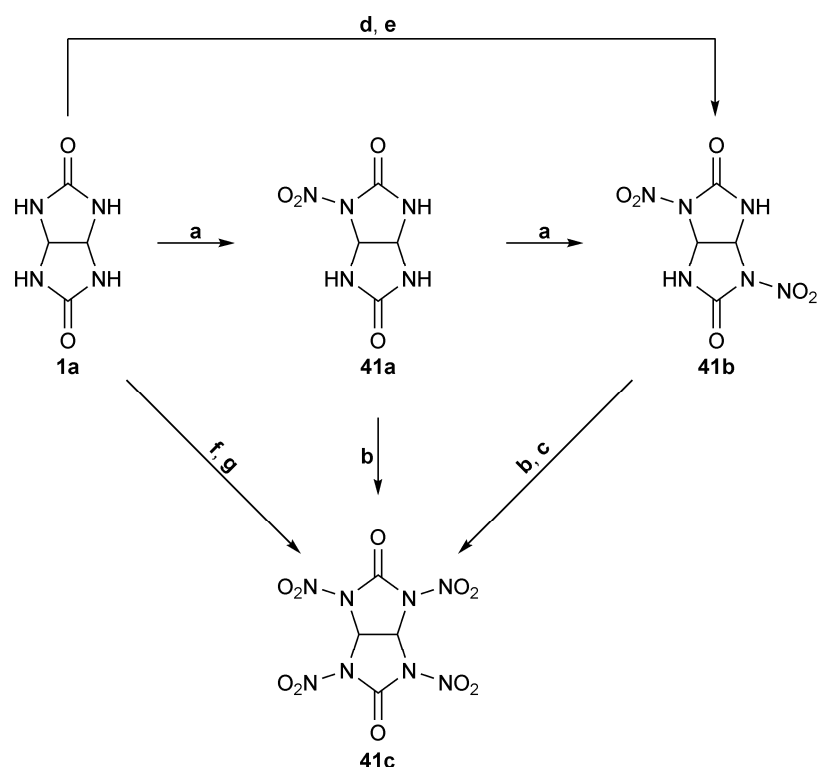


Рисунок 1.2.10 – Схема нитрования гликольурила **1a**:

- a** – HNO₃, 10–15 °C
- b** – HNO₃ / SO₃, 10–15 °C
- c** – HNO₃ / N₂O₅, 10–15 °C
- d** – HNO₃ / (NH₂)₂CO, 10–15 °C
- e** – N₂O₅, CO_{2(ж)}, 60 бар, 5 °C
- f** – HNO₃ / N₂O₅, 0 °C
- g** – HNO₃ / Ac₂O, 0 °C

Предложен способ получения ряда нитропроизводных гликольурила с использованием в качестве сырья тетраацетилгликольурила **37a**. В указанном случае возможно образование как нитропроизводных гликольурилов **41a–c**, так и

соединений, содержащих как нитро-, так и ацетильные заместители у атомов азота **42a–d** (рисунок 1.2.11) [121].

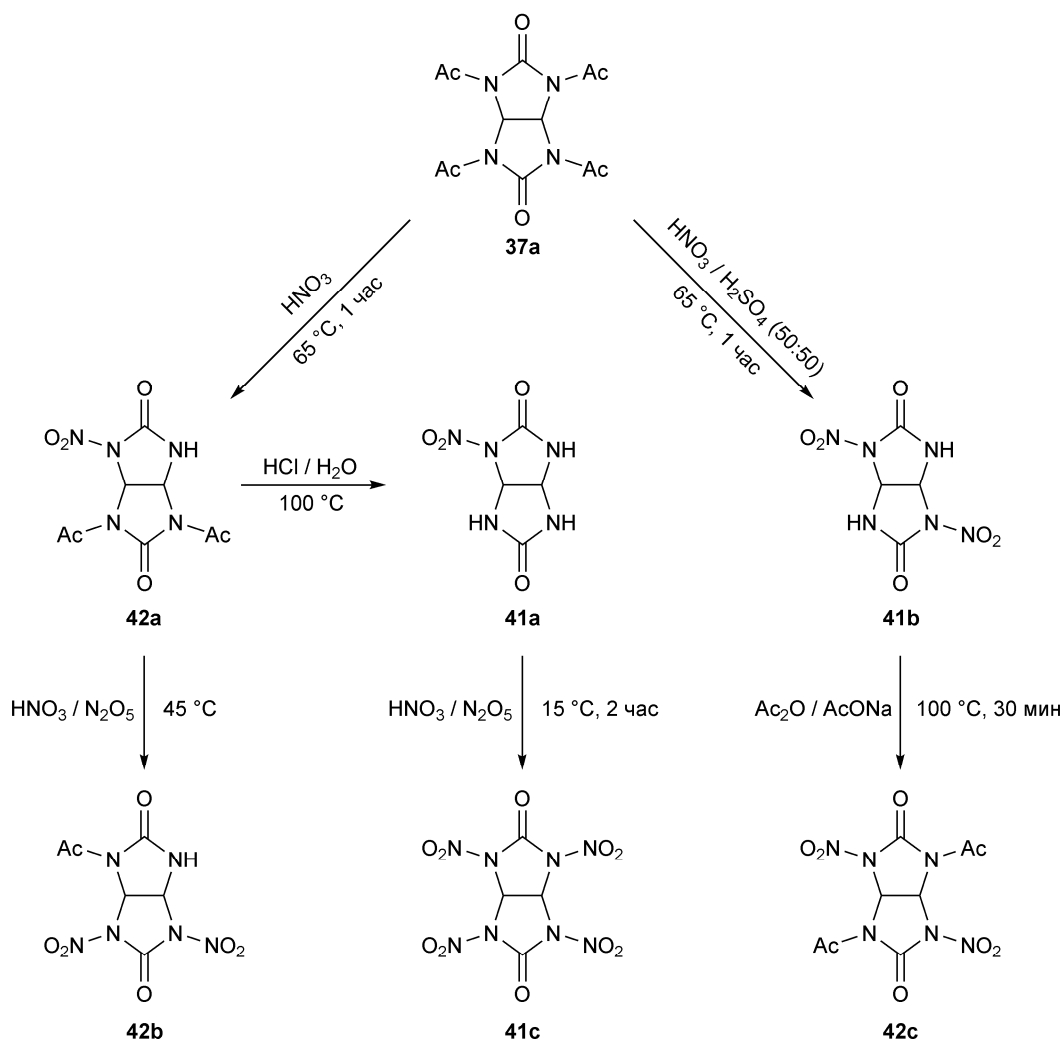


Рисунок 1.2.11 – Схема получения нитропроизводных гликольурила с использованием в качестве сырья тетраацетилгликольурила **37a**

В работе [122] представлено объяснение траектории образования продуктов, приведённых на рисунке 1.2.11, а также описание кристаллической структуры образующегося продукта **42c**.

1.2.4 Фосфорилированные производные гликольурила

В последние годы значительно увеличилось количество данных, касающихся процессов фосфорилирования гликольурила **1a**. Нами опубликованы исчерпывающие обзоры по фосфорилированию гликольурилов [123, 124].

Указанные реакции фосфорилирования заключаются в замещении амидных протонов у атомов азота. Например, экспериментальное изучение реакции переамидирования гликольурила **1a** с тетраэтилдиамидо-*трет*-бутилфосфитом позволило установить, что данный процесс сопровождается селективным замещением амидных групп, приводя к формированию гликольурилзамещенного диэтиламидо-*трет*-бутилфосфита **43** [125] (рисунок 1.2.12).

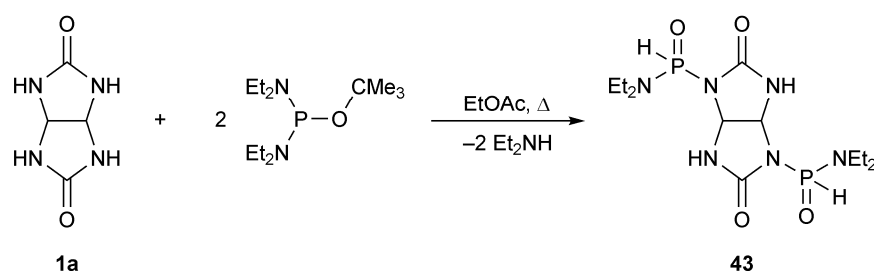


Рисунок 1.2.12 – Схема синтеза гликольурилзамещенного диэтиламидо-*трет*-бутилфосфита **43**

В патентной документации [126] систематизированы данные по синтезу и свойствам N-фосфорилированных производных гликольурила **44**, выступающих в качестве перспективных огнезащитных агентов. Методы их получения основаны на реакциях фосфорилирования тетра-N,N,N,N-хлоргликольурила **34a**, где ключевой стадией является нуклеофильное замещение хлорсодержащих групп алкилфосфитами (рисунок 1.2.13).

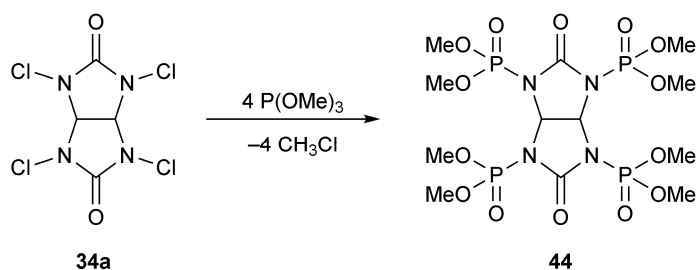


Рисунок 1.2.13 – Схема синтеза соединения **44**

Авторами работы [127] проведено изучение взаимодействия гликольурила **1a** с бромацетилбромидом. Экспериментальные работы осуществлялись в среде ацетонитрила с использованием органических оснований в условиях инертной

атмосферы (рисунок 1.2.14). В результате проведённого анализа установлено, что реакция приводит к синтезу ранее не описанного в литературе бисацилированного гликолурила **45a**. Полученное производное **45a** подвергли фосфорилированию триэтилфосфитом с получением соответствующего дифосфоната **45b**, который через стадию формирования трибромсилиловых эфиров подвергали кислотному гидролизу с образованием соответствующей дифосфоновой кислоты **45c**.

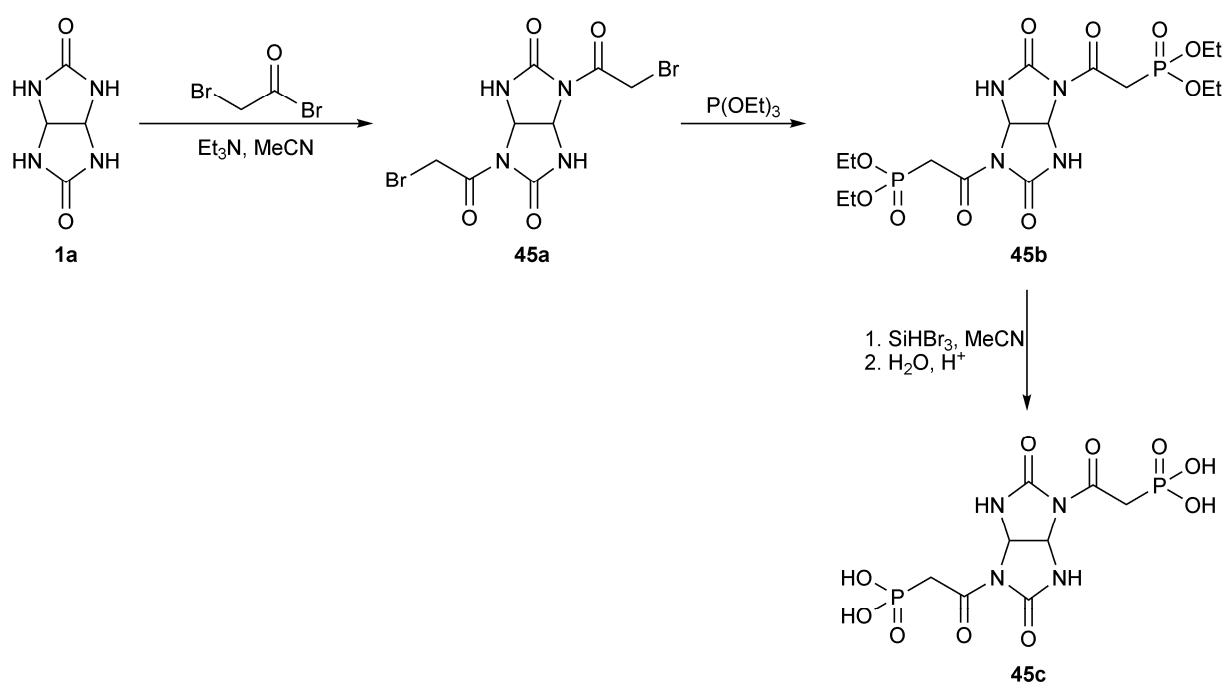
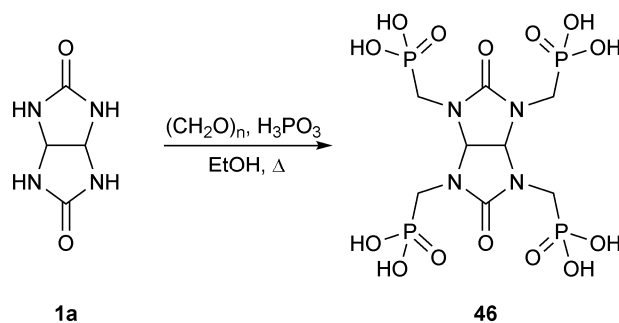


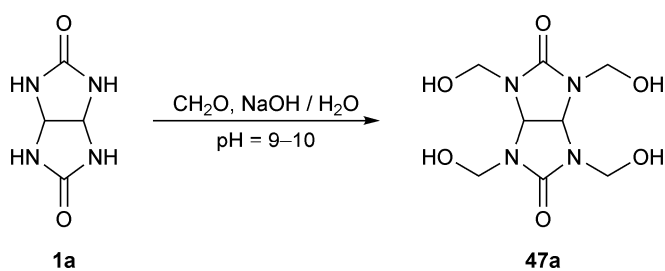
Рисунок 1.2.14 – Схема синтеза соединений **45a-c**

В рамках исследования каталитических систем для синтеза гетероциклических соединений было установлено [128], что производное гликольурила **46** демонстрирует высокую эффективность в качестве катализатора при получении производных пиразол-5,10-диона. Синтез целевого соединения **46** осуществлялся посредством одностадийного N-пералкилирования гликольурила **1a** в среде кипящего этилового спирта с использованием параформальдегида и фосфористой кислоты в качестве реагентов (рисунок 1.2.15).

Рисунок 1.2.15 – Схема синтеза соединения **46**

1.2.5 Гидроксиметильные производные гликольурила

В области синтеза функционализированных производных гликольурила **1a** традиционным подходом к получению N-гидроксилалкилпроизводных является реакция гликольурила **1a** с альдегидами. Особый интерес в данном контексте представляет 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион (тетра-N-гидроксиметилгликолурил) **47a** – ключевое соединение-предшественник, синтез которого осуществляется по классической методике – взаимодействием гликольурила **1a** с формальдегидом в щелочных условиях [129, 130] (рисунок 1.2.16).

Рисунок 1.2.16 – Реакция получения тетрагидроксиметилгликольурила **47a**

Тетра-N-гидроксиметилгликолурил (ТГМГУ) **47a** в современной прикладной химии находит широкое применение благодаря своей полифункциональности. Он входит в состав водных смесей, использующихся для антибактериальной обработки различных объектов [131], в области супрамолекулярной химии выступает строительным блоком для конструирования сложных архитектур, включая кавитанды и молекулярные капсулы, что обусловлено его способностью к направленному образованию водородных связей [132], служит основой для

создания высокопрочных термореактивных покрытий, характеризующихся повышенной термостойкостью и адгезией к различным субстратам [133], например, предложена эмульсия сополимера этилен-винилхлорида, модифицированная ТГМГУ **47a** с концентрацией от 4 до 10 % для фильтрационных систем в качестве перспективного связующего агента. Импрегнированная указанным составом фильтровальная бумага сохраняет механическую целостность и пластичность при длительном контакте с нагретыми масляными средами [134].

В патенте [135] разработана инновационная технология микрокапсулирования на основе ТГМГУ **47a**, направленная на инкапсуляцию карбоксамидных соединений для их применения в межотраслевых решениях. Метод адаптирован для использования в производстве антипиренов, фармацевтических субстанций с контролируемым высвобождением, косметических средств с улучшенной стабильностью активных компонентов, а также функциональных добавок для материаловедения. Приоритетное направление исследования, согласно авторам, связано с агрохимическим сектором. В исследовании, описанном в [136], тетра-N-гидроксиметилгликолурил **47a** был применён в качестве ключевого сшивающего агента для синтеза макропористых полимерных систем на основе сополимеризации метилметакрилата и акриламида.

В работе [132] представлено образование тримеров **49a–c** различных производных гликольурила **48a–b**, получаемых с использованием ТГМГУ **47a** или 1,5-диметилзамещённого диэфира ТГМГУ **50** (рисунок 1.2.10).

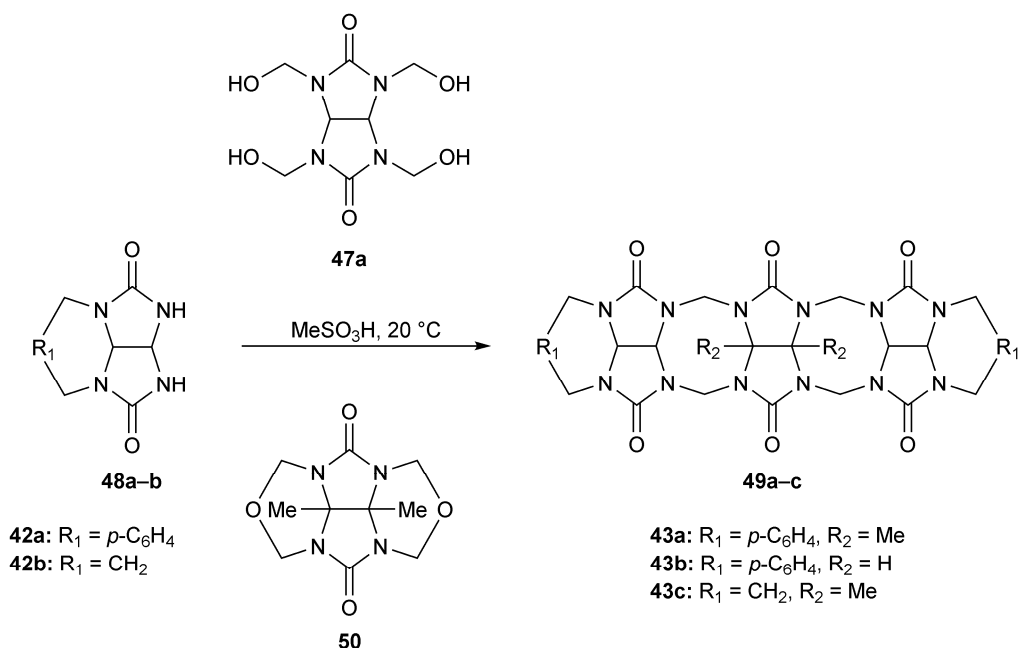


Рисунок 1.2.17 – Реакция получения тримеров **49a–c** различных производных гликольурилы **48a–b**

Этим же авторским коллективом [137] показано образование димерного соединения **14a–dim** при взаимодействии диметилгликольурилы **14a** с параформом в кислой среде (рисунок 1.2.18).

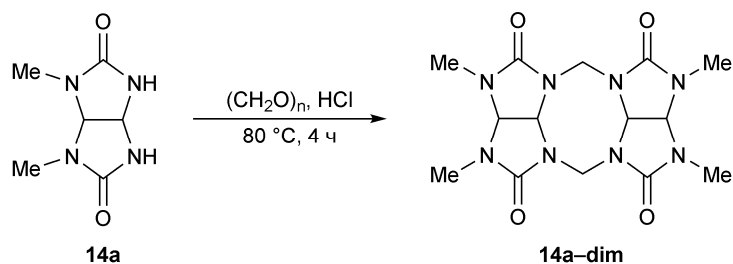


Рисунок 1.2.18 – Реакция получения димера **14a–dim** из диметилгликольурилы **14a**

Тетрагидроксиметилгликольурил (ТГМГУ) **47a**, представляющий собой полифункциональный спирт, выступает ключевым прекурсором для синтеза эфирных производных – тетраалкоксиметилгликольурилов **51a–e** – в условиях кислотного катализа с использованием минеральных кислот (HCl , HBr) [138]. Полученные эфиры нашли широкое применение в полимерной химии в качестве высокоэффективных сшивающих агентов, обеспечивающих образование

пространственно-сшитых сеток в термореактивных смолах и эластомерах (рисунок 1.2.19).

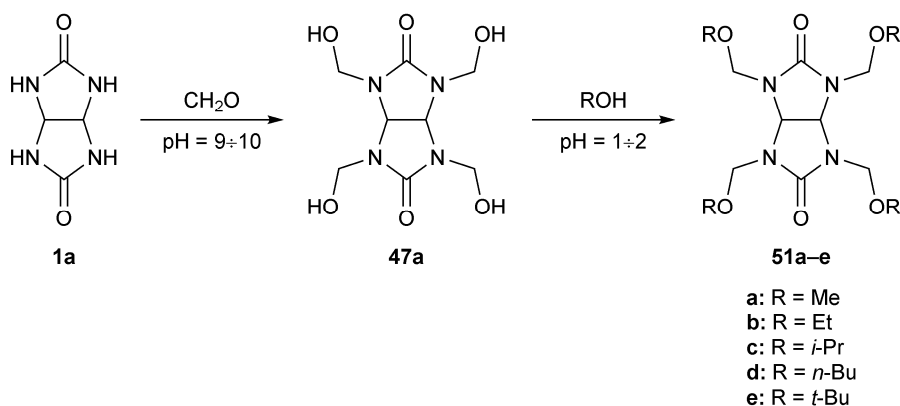


Рисунок 1.2.19 – Реакция получения эфиров **51a–e**

Фосфорилирование тетрагидроксиметилгликольурилы **47a** тетраэтилдиамидо-*трет*-бутилфосфитом в этилацетате приводит к образованию фосфорилированного промежуточного соединения **52a**, которое подвергается внутримолекулярной перегруппировке с выделением диэтиламина. Конечным продуктом процесса является высоковязкое маслообразное вещество 2,6-ди-(N-диэтиламидометилфосфато)-2,4,6,8-тетраазобикакло[3.3.0.]октан-3,7-дион **52b** (рисунок 1.2.20) [125].

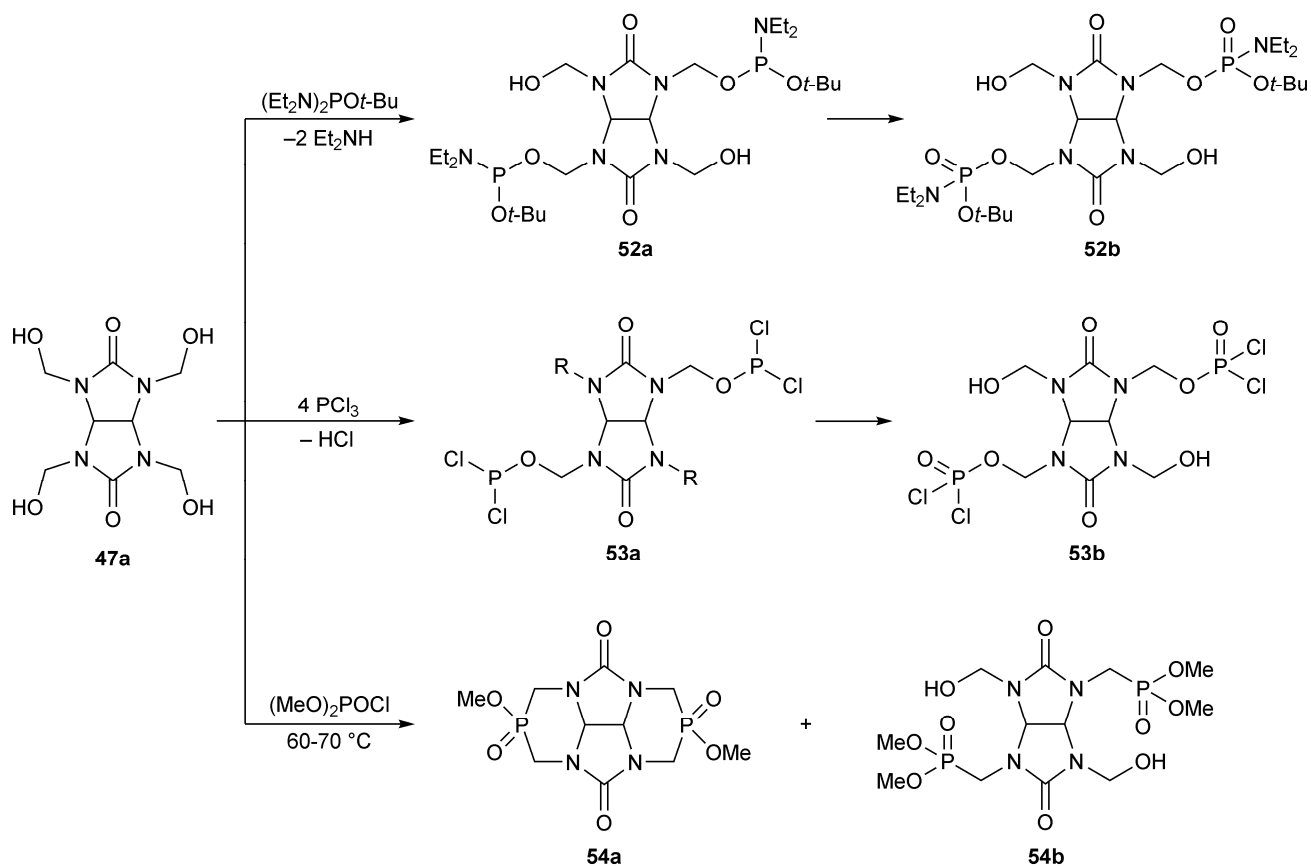


Рисунок 1.2.20 – Реакции фосфорилирования ТГМГУ **47a**

Обработка соединения **47a** трихлоридом фосфора приводит к образованию жёлтого кристаллического продукта **53b**, являющегося 2,6-ди-(N-метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.0]октан-3,7-дионом. Указанный продукт образуется вследствие окисления трёхвалентного фосфора в промежуточном соединении **53a** до пятивалентного состояния.

В отдельном эксперименте проведена реакция **47a** в среде абсолютного бензола с использованием двух эквивалентов диметоксихлорфосфата в присутствии пиридина, выполняющего роль акцептора хлороводорода. Процесс сопровождается выраженным экзотермическим эффектом и приводит к образованию смеси соединений **54a** и **54b**. Структуры синтезированных соединений **54a** и **54b** доказаны с привлечением спектроскопических методов.

1.2.6 Синтез макроциклов с использованием гликольурилов

Уникальная пространственная организация гликольурила **1a**, характеризующаяся жёстким гетероциклическим каркасом с аксиально-экваториальным расположением функциональных групп, предопределила их ключевую роль в конструировании супрамолекулярных систем. Нами опубликован исчерпывающий обзор по синтезу поли- и макроциклов с использованием гликольурила **1a** и его производных, в частности, ТГМГУ **47a** [139].

Среди множества реакций получения макроциклических соединений стоит отметить, например, реакцию циклоаминометилирования гликольурила **1a**. Она примечательна тем, что в ней в качестве промежуточного продукта образуется ТГМГУ **47a**, который сразу используют для дальнейшего превращения [140] (рисунок 1.2.21).

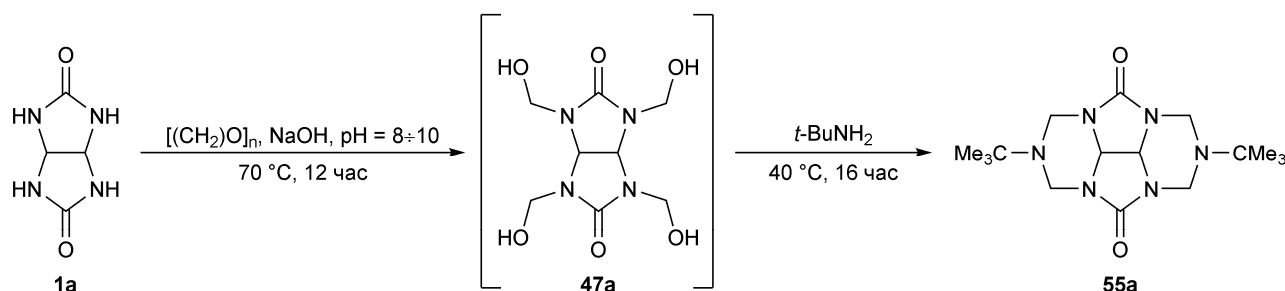


Рисунок 1.2.21 – Реакция циклоаминометилирования **1a**

Альтернативная стратегия циклоаминометилирования гликольурила **1a** представлена в исследовании [141], где конденсация субстрата с N,N'-бис(метоксиметил)алкиламинами была осуществлена при 60 °C в бинарной системе хлороформ-этанол (объёмное соотношение 1:2) с применением хлорида самария(III) в качестве каталитической системы (рисунок 1.2.22).

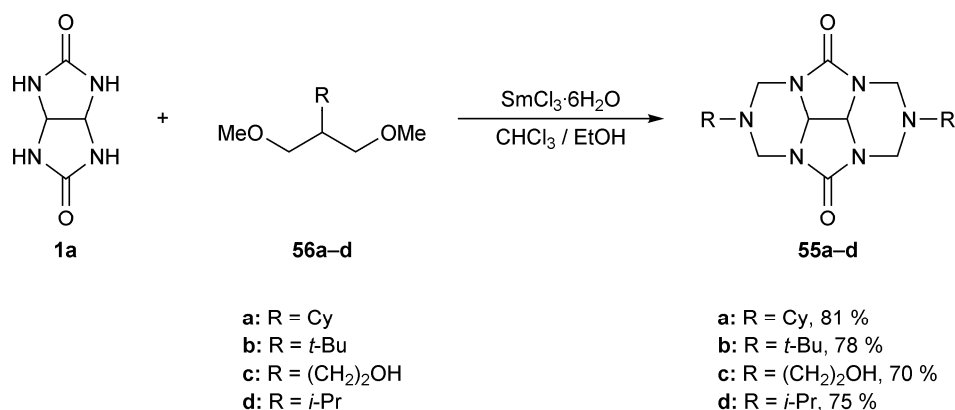


Рисунок 1.2.22 – Реакция циклоаминометилирования **1a** с N,N'-бис(метоксиметил)алкиламинами **56a-d**

Гидроксиметилирование гликольурила **1a** и его функциональных производных с использованием формальдегида или параформальдегида, сопровождаемое *in situ* циклизацией по Манниху, представляет собой ключевую стратегию в конструировании сложных полициклических систем, включая молекулярные клипсы и скаффолды с заданной пространственной организацией. Иллюстрацией эффективности метода служит синтез макроциклических производных **58a-d**, полученных конденсацией аминов **57a-c** с дифенилгликольурилом **1g** и избытком формальдегида (рисунок 1.2.23) [142].

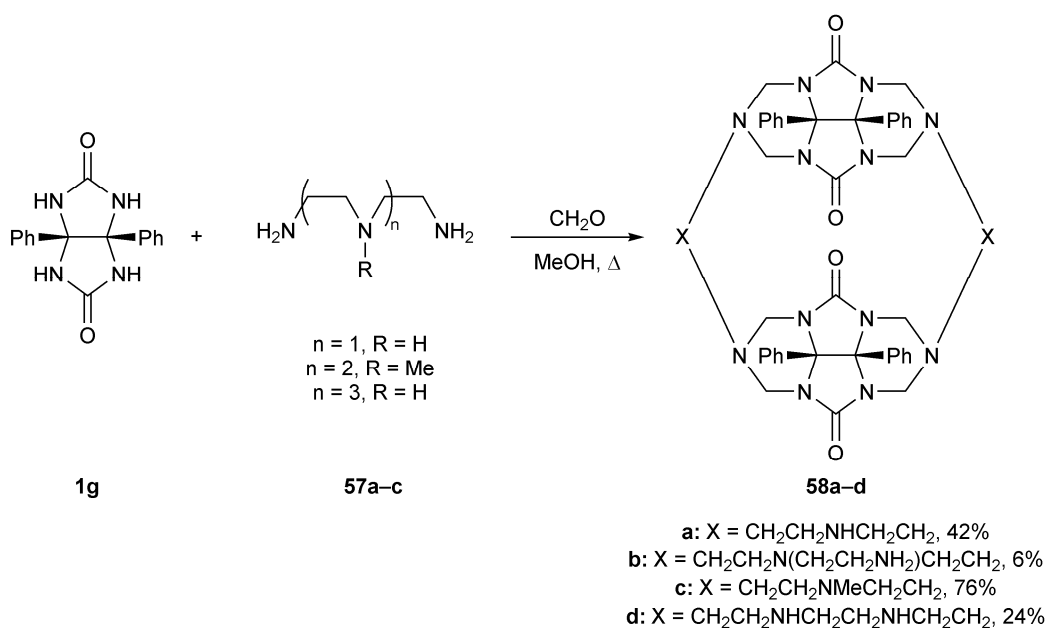


Рисунок 1.2.23 – Схема получения макроциклов **58a-d**

Повышенный интерес к макроциклическим полиаминным системам обусловлен их уникальной способностью к структурной самоорганизации и молекулярному распознаванию, что делает их перспективными кандидатами для разработки супрамолекулярных платформ, включая молекулярные сенсоры и контейнерные наносистемы. В рамках данного направления синтезированы макроциклические производные **60a–b** путём конденсации 1,5-дизамещённого гликольурила **1k**, функционализированного сложноэфирными группами, с алифатическими диаминами **59a–b** в присутствии формальдегида (рисунок 1.2.24) [143]. Ключевым преимуществом метода является сохранение реакционноспособных сложноэфирных фрагментов в структуре макроциклов, что открывает возможности их последующей модификации для задач направленного дизайна хелатирующих систем.

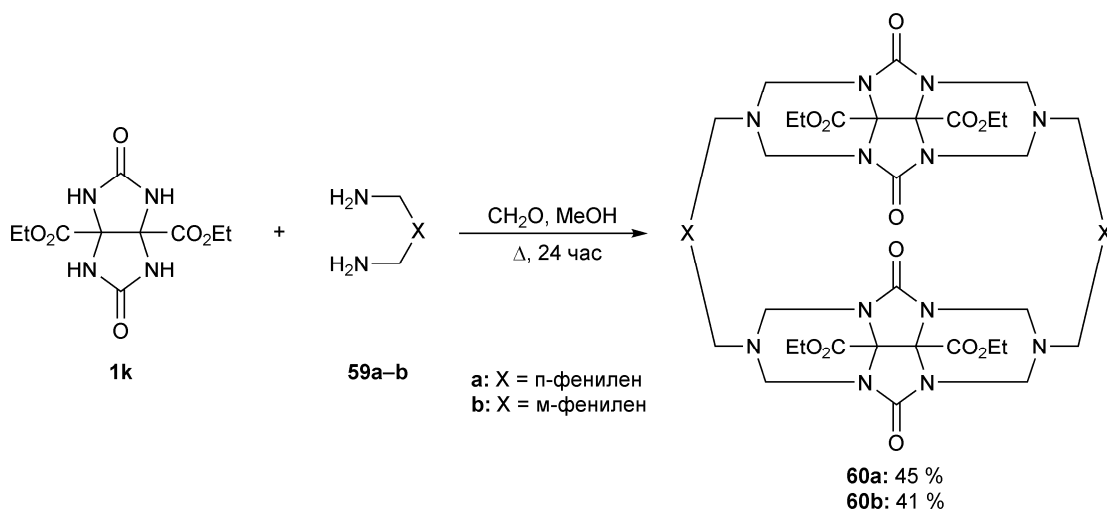


Рисунок 1.2.24 – Схема получения макроциклов **60a–b**

Термическая обработка тетрагидроксиметилгликольурила **47a** или его структурных аналогов в водном растворе формальдегида в присутствии полиметилендиамина **61** приводит к формированию гексациклических гетеросистем **62a–d**, различающихся длиной метиленовых звеньев в боковых фрагментах [144] (рисунок 1.2.25).

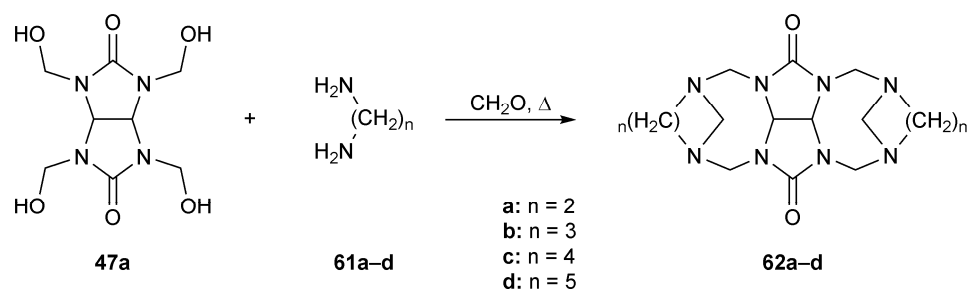


Рисунок 1.2.25 – Схема синтеза гексациклических систем **62a–d**

В последние десятилетия значительный интерес представляют макроциклические кавитанды, синтезируемые с использованием гликольурилы **1a**. Представителями подобных молекул является гомологический ряд кукурбит[n]урилов (CB[n], Qn) **63a–e**, синтез которых был впервые осуществлён ещё в начале XX столетия [145]. Внутреннее пространство CB[n] представляет собой узкую гидрофобную область, ограниченную с обеих сторон одинаковыми квазиплоскими полярными «входами», образованными карбонильными группами (рисунок 1.2.26) [146]. Кукурбит[n]урилы привлекают всё большее внимание благодаря специфическим уникальным свойствам [147, 148, 149, 150].

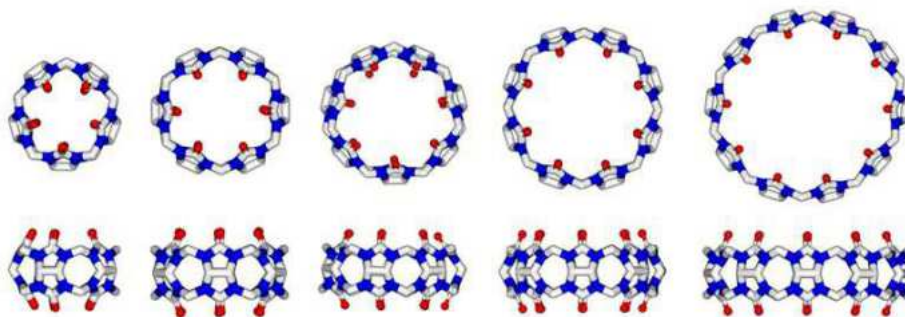


Рисунок 1.2.26 – Кукурбит[n]урилы **63**, $n = 5$ (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d), 10 (e)

Традиционные методы синтеза кукурбит[n]урилов основаны на кислотнo-катализируемой поликонденсации гликольурилы **1a** с формальдегидом или параформальдегидом в условиях повышенной температуры и длительного термостатирования [146, 151, 152]. Традиционно в качестве катализаторов применяются сильные минеральные кислоты, альтернативным подходом выступает использование метансульфоновой кислоты, демонстрирующей

сопоставимую каталитическую активность при сохранении селективности образования макроциклических продуктов [153] (рисунок 1.2.27). В синтезе образуются все компоненты гомологического ряда кукурбит[*n*]урилов, преобладает Q6 **63b** [154]. Разделение гомологов Q_n представляет собой сложную задачу, решению которой посвящён ряд работ [151, 154, 155, 156].

Кукурбитурил, обладая структурным сходством с циклодекстринами и краун-эфирами, отличается повышенной электронной плотностью на донорных атомах кислорода карбонильных групп, что обусловлено их электроноакцепторным окружением. Это свойство обеспечивает повышенную термодинамическую стабильность его комплексов с катионами различных металлов, за счёт усиления электростатических и координационных взаимодействий. В отличие от гибких кавитандов, таких как каликсарены, кукурбитурил демонстрирует конформационную ригидность, сохраняя геометрию макроцикла даже при инкапсуляции объёмных гостевых молекул, что определяет его исключительную селективность в процессах молекулярного распознавания. Ключевой особенностью кукурбитурила является то, что его внутренняя поверхность, обогащённая карбонильными группами, несёт частичный отрицательный заряд, тогда как внешние метиленовые мостики создают локально положительно заряженные области. Поэтому кукурбитурил связывается с положительно заряженными частицами [157].

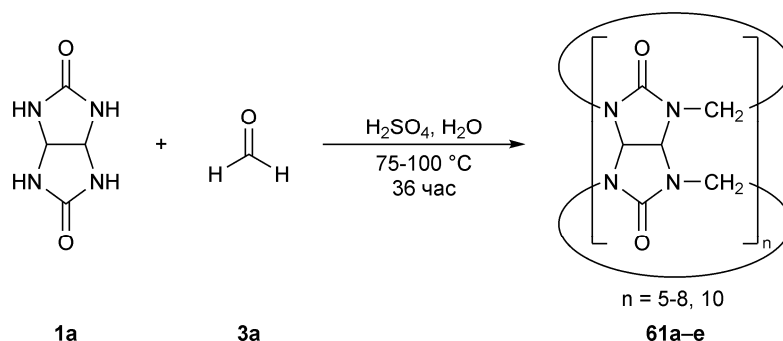


Рисунок 1.2.27 – Схема синтеза кукурбитурилов

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Синтез гликольурилов

2,4,6,8-Тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (гликольурил) 1a. В круглодонную колбу загружали 6,0 г (0,1 моль) мочевины **3a**, 7,3 г (0,05 моль) 40 % водного раствора глиоксаля **5a** и 100 мл воды. При перемешивании добавляли 20,6 г (0,1 моль) ОЭДФ. Нагревали до 80 °С и выдерживали реакционную смесь в течение 40 минут. Через 10 минут гликольурил **1a** начинал выпадать в осадок. По истечении 40–50 минут реакционную смесь охлаждали, осадок фильтровали и промывали водой. Вещество **1a** – порошок белого цвета, выход 7,1 г (100 %), $T_{\text{разл}} > 360$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3201 (NH), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO- d_6): 7.17 (с. 4H, NH), 5.24 (с. 2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO- d_6): 161.7 (C=O), 65.0 (CH).

Синтез веществ **1b**, **1c**, **1g**, **13h** проводили аналогичным образом с использованием соответствующих реагентов. Реакция длилась 60 минут.

1-Метил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1b. Порошок светло-бежевого цвета, выход 7.5 г (96 %). $T_{\text{разл}} > 280$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3225 (NH), 2937 (CH_3), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., D_2O): 4.43 (с. 1H, CH), 1.45 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 158.10 (C=O), 69.92 (CH), 66.50 (CH), 24.43 (CH_3).

1,5-Диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1c. Порошок светло-бежевого цвета, выход 8,1 г (95 %). $T_{\text{разл}} > 360$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3226 (NH), 2933 (CH_3), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO- d_6): 7.11 (с. 4H, NH), 1.33 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO- d_6): δ 159.9 (C=O), 75.8 (CH), 27.7 (CH_3).

1,5-Дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 1g. Порошок светло-бежевого цвета, выход 3,8 г (26 %). $T_{\text{разл}} > 350$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3232 (NH), 3064 (CH), 1818–2000 (Ph), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO- d_6): 8.01 (с. 4H, NH), 7.33 (м. 10H, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д., DMSO- d_6): 160.8 (C=O), 138.4, 127.9, 127.5, 127.2 (Ph), 81.9 (CH).

2,6-Дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 13h. Порошок светло-бежевого цвета, выход 12,9 г (44 %). $T_{\text{разл}} > 370\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3348 (NH), 3064 (CH), 1820–2000 (Ph), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 8.51 (с. 2H, NH), 7.56 (д. $J = 8.0$, 4H, Ph), 7.36 (м. 4H, Ph), 7.10 (м. 2H, Ph), 6.05 (с. 2H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д., DMSO-d_6): 157.3 (C=O), 138.4, 129.2, 123.6, 119.6 (Ph), 65.7 (CH).

В связи с высокой растворимостью соединений **13a**, **14a**, **19a** в воде реакционную массу по окончании реакции осушали на 2/3 части при помощи вакуума, обрабатывали 20 % раствором NaOH до $\text{pH} = 9\div 10$ и продукт выделяли из неочищенного остатка путем нескольких экстракций CH_2Cl_2 . Контроль реакции вели методом ТСХ.

2,6-Диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 13a и 2,8-диметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 14a. Вещества **13a** и **14a** светло-бежевого цвета.

Выход **13a** 5,1 г (60 %), $T_{\text{пл}} 270\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., D_2O): 5.19 (с. 2H, CH), 2.55 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 161.6 (C=O), 68.6 (CH), 26.8 (CH_3). m/z : 171.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Выход **14a** 2,6 г (30 %). $T_{\text{пл}} 301\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., D_2O): 5.28 (д. $J = 8.4$, 1H, CH), 5.16 (д. $J = 8.4$, 1H, CH), 2.72. (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., D_2O): 160.9 (C=O), 76.6 (CH), 62.5 (CH), 28.6 (CH_3). m/z : 171.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион 19a. К водному раствору 8.8 г (0,1 моль) 1,3-диметилмочевины **4a** и 7.3 г 40 % водного раствора глиоксаля **5a** (0,05 моль) прибавляли при перемешивании 20.6 г (0,1 моль) ОЭДФ. Нагревали до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживали реакционную смесь в течение двух часов. Контроль реакции вели методом ТСХ. По завершении реакции растворитель отгоняли, оставшуюся реакционную массу обрабатывали 20 % раствором NaOH до $\text{pH} = 9$ и экстрагировали продукт **19a** хлористым метиленом. Выход **19a** 6.1 г (62 %), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}} 228\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2930 (CH_3), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 5.02 (с. 2H, CH), 2.78 (с. 12H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 159.1 (C=O), 72.0 (CH), 30.5 (CH_3). Найдено, %: C

48.44; H 7.15; N 28.25; O 16.16. $C_8H_{14}N_4O_2$. Вычислено, %: C 48.47; H 7.12; N 28.26; O 16.14. m/z : 199.11 $[M + H]^+$.

2,4,6,8-Тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 37a.

Метод А: В круглодонную колбу, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружали 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,656 г (8 ммоль) фосфористой кислоты и 15 мл уксусного ангидрида и кипятили реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняли избыток уксусного ангидрида, который можно использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывали 50 мл горячей воды, перекристаллизовывали из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывали на фильтре, и получили 0,59 г (95 %) 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **37a**.

Метод В: В круглодонную колбу, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружали 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,5 мл (8 ммоль) 85 % фосфорной кислоты и 15 мл уксусного ангидрида и кипятили реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняли избыток уксусного ангидрида, который можно использовать в других аналогичных процессах, полученный осадок промывали 50 мл горячей воды, перекристаллизовывали из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывали на фильтре, и получили 0,61 г (98 %) тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **37a**.

Метод С: В круглодонную колбу, снабженную холодильником и магнитной мешалкой, загружали 0,284 г (2 ммоль) гликольурила **1a**, 0,41 г (2 ммоль) ОЭДФ, 15 мл уксусного ангидрида и кипятили реакционную массу 30 минут. По истечении времени реакции отгоняли избыток уксусного ангидрида, полученный осадок промывали 50 мл горячей воды, перекристаллизовывали из 50 мл CH_2Cl_2 , не растворившуюся часть отбрасывали на фильтре, и получили 0,39 г (62 %) тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **37a**.

Сравнение синтезированных образцов тетраацетилгликольурила **37a** методами **А**, **В**, **С** с эталонным образцом (Acros Organics) показало полную их идентичность. $T_{пл}$ 244 °С. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2998 (CH_3), 1780 ($COCH_3$), 1695

(C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 6.33 (с. 2H, CH), 2.34 (с. 12H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 169.5 (COCH_3), 151.6 (C=O), 62.7 (CH), 25.2 (CH_3).

2,6-Диацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 37с. В процессе синтеза тетраацетилгликольбурила **37а** в присутствии ОЭДФ, получили диацетилгликольбурил **37с**, представляющий собой осадок, который не растворяется ни в воде, ни в CH_2Cl_2 . Выход **37с** 0.05 г (10 %), $T_{\text{разл}} > 300\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3343 (NH), 1784 (COCH_3), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 8.89 (с. 2H, NH), 5.66 (с. 2H, CH), 2.37 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 169.5 (COCH_3), 154.4 (C=O), 62.4 (CH), 25.2 (CH_3).

2-Ацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 37f. При кипячении 0,5 г диацетилгликольбурила **37с** с ОЭДФ в соотношении 1:1 было выделено 0,3 г моноацетилгликольбурила **37f**. Выход **37f** 0,3 г (60 %), $T_{\text{пл}} 280\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3344, 3320 (NH), 1784 (COCH_3), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 8.55 (с. 1H, CH), 7.57 (с. 1H, NH), 7.49 (с. 1H, NH), 5.69 (д. $J = 8$, 1H, CH), 5.23 (д. $J = 8$, 1H, CH), 2.34 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 170.2 (COCH_3), 161.1 (C=O), 154.7 (C=O), 66.3 (CH), 61.0 (CH), 23.7 (CH_3).

2-Нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 39а и 2,6-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 40а. В трёхгорлую колбу, снабжённую газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещали 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2,0 г (0,014 моль) гликольбурила **1а**, смесь охлаждали до минус $5\text{ }^\circ\text{C}$, затем частями вносили 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой, и перекристаллизовывали из диметилформамида. Полученный порошок светло-желтого цвета представляет собой смесь N-мононитрозогликольбурила **39а** и N-динитрозогликольбурила **40а** и в соотношении 1:1.

Выход **39a** 0,5 г (43 %), $T_{\text{разл}}$ 198–200 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3245 (NH), 2994 (CH), 1703 (C=O), 1676 (C=O), 1337–1452 (N=O), 1084–1144 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 9.39 (с. 1H, NH), 7.96 (с. 1H, NH), 7.74 (с. 1H, NH), 5.65 (д. $J = 6.2$, 1H, CH), 5.34 (д. $J = 8.0$, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 161.7 (C=O), 152.3 (C=O), 63.5 (CH), 62.1 (CH).

Выход **40a** 0,7 г (50 %), $T_{\text{разл}}$ 198–200 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3351 (NH), 2927 (CH), 1745 (C=O), 1579 (C–C), 1337–1494 (N=O), 1084–1144 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 9.95 (с. 4H, NH), 5.65 (с. 2H, CHCH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 152.0 (C=O), 60.2 (CH).

1,5-Диметил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 39b и **1,5-диметил-2,6-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 40b**. В трёхгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещали 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляют 2,4 г. (0,014 моль) 1,5-диметилгликольурилы **1c**, смесь нагревали до полного растворения, затем охлаждали до минус 5 °С и частями вносили 5,0 г. (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 минут. Осадок отфильтровывали, промывают водой, и перекристаллизовывали из диметилформамида. Полученный порошок светло-жёлтого цвета, представляет собой смесь N-мононитрозо- **39b** и N,N-динитрозодиметилгликольурилы **40b** в соотношении 7:3.

Выход **39b** 1,2 г (63 %), $T_{\text{разл}}$ 250 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3226 (NH), 2933 (CH_3), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1425 (N=O), 1079–1142 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 9.47 (с. 1H, NH), 8.14 (с. 1H, NH), 7.80 (с. 1H, NH), 1.53 (с. 3H, CH_3), 1.42 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 158.2 (C=O), 151.5 (C=O), 78.1 CH, 74.0 (CH), 17.9 (CH_3), 17.1 (CH_3).

Выход **40b** 0,4 г (36 %), $T_{\text{разл}}$ 250 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2933 (CH_3), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1451 (N=O), 1079–1142 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 10.20 (с. 2H, NH), 1.61 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 150.5 (C=O), 75.4 (CH), 21.8 (CH_3).

2,6-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 39с и **2,6-диметил-4,8-динитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 40с**. В трёхгорлую колбу, снабжённую газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещали 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2,4 г (0,014 моль) 2,6-диметилгликольбурила **13а**, смесь охлаждали до минус 5 °С, затем частями вносили 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Реакционную массу оставляли на сутки, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Полученный порошок светло-желтого цвета представляет собой смесь N-моно- **39с** и N,N-динитрозодиметилгликольбурил **40с** в соотношении 2:1.

Выход **39с** 1,1 г (60 %), $T_{\text{разл}}$ 191–193 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3354 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH_3), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1344–1428 (N=O), 1037–1111 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 8.10 (д. $J = 2.2$, 1H, NH), 5.75 (д. $J = 7.8$, 1H, CH), 5.20 (дд. $J = 7.9$, 2.2, 1H, CH), 2.90 (с. 3H, CH_3), 2.67 (с. 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 159.28 (C=O), 151.5 (C=O), 66.6 (CH), 63.8 (CH), 30.4 (CH_3), 28.2 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200.1 (3.6) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 171.7 (4.8), 170.9 (100), 144.1 (2.4), 141.5 (3.0), 127.8 (59.7), 125.9 (6.0), 124.0 (2.4), 117.1 (9.1), 114.2 (28.6), 112.4 (6.0).

Выход **40с** 0,33 г (31 %), $T_{\text{разл}}$ 191–193 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2992 (CH), 2925 (CH_3), 1713 (C=O), 1450 (N=O), 1037–1111 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 5.65 (с. 2H, CH), 2.89 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMSO-d_6): 152.1 (C=O), 65.4 (CH), 30.9 (CH_3). Найдено, %: С 32.01; Н 3.59; N 36.23; О 28.17. Вычислено, %: С 31.58; Н 3.53; N 36.83; О 28.05. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_4$.

1,5-Дифенил-2-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион 39d. В трёхгорлую колбу, снабжённую газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещали 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ, 6 мл этанола и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 4,1 г (0,014 моль) 1,5-дифенилгликольбурила **1g**, смесь нагревали до образования стойкой суспензии, затем охлаждали до минус 5 °С и частями вносили 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия.

Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой. Получен порошок светло-зелёного цвета. Выход **39d** 0,45 г (10 %). $T_{\text{разл}}$ 287-290 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3232 (NH), 3064, 2923 (CH), 1818–2000 (Ph), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1226–1446 (N=O), 1209 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMCO-d_6): 10.15 (с. 1H, NH), 8.73 (с. 1H, NH), 8.56 (с. 1H, NH), 7.20–6.92 (м. 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 159.8 (C=O), 157.3 (C=O), 136.3, 135.9, 128.5, 128.2, 127.97, 127.6, 127.0 (Ph), 83.5 (C-Ph), 80.1 (C Ph). Найдено, %: C 59.61; H 4.10; N 21.40; O 14.89. Вычислено, %: C 59.44; H 4.05; N 21.66; O 14.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$.

2,8-Диметил-4-нитрозо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-дион

39e. В трехгорлую колбу, снабженную газоотводной трубкой, термометром и магнитной мешалкой помещали 5,8 г (0,028 моль) ОЭДФ и 50 мл воды. После полного растворения добавляли 2,4 г. (0,014 моль) 2,8-диметилгликольурилы **14a**, смесь охлаждали до минус 5 °С, затем частями вносили 5,0 г (0,07 моль) нитрита натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, далее нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 50 мин. Реакционную массу оставляли на сутки, выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Получен порошок светло-желтого цвета. Выход **39e** 0,8 г (69 %), $T_{\text{разл}}$ 195 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3243 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH_3), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1329–1450 (N=O), 1037–1111 (N–N). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMCO-d_6): 8.16 (с. 1H, NH), 6.05 (д, $J = 7.5$, 1H, CH), 5.25 (д, $J = 4.4$, 1H, CH), 3.12 (с. 6H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., DMCO-d_6): 159.4 (C=O), 152.3 (C=O), 71.1 (CH), 57.4 (CH), 30.9 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200.1 (3.6) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 171.7 (4.8), 170.9 (100), 144.1 (2.4), 141.5 (3.0), 127.8 (59.7), 125.9 (6.0), 124.0 (2.4), 117.1 (9.1), 114.2 (28.6), 112.4 (6.0).

Получение и очистка гидрата кукурбит[6]урилы (CB[6]) 63b. В круглодонную колбу на 200 мл, оборудованную термометром и магнитной мешалкой, загружали 21,4 г (0,15 моль), гликольурилы **1a**, 61,8 г (0,30 моль) ОЭДФ и 200 мл воды. Смесь нагревали до 100 °С и далее медленно при интенсивном

перемешивании добавляли 9 г (0,30 моль) параформа. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов при 100 °С, затем перемешивание прекращали и дали остыть до комнатной температуры для формирования и роста кристаллов в течение следующих 24 часов. Полученный осадок отфильтровывали и промыли кипятком, после чего при кипячении растворяли в 37 % растворе HCl. Полученный раствор охлаждали и оставляли при температуре 0 °С на неделю для кристаллизации. Образовавшиеся на стенках сосуда бесцветные гексагональные кристаллы представляют собой гидрат кукурбит[6]урилы CB[6]. Выход CB[6] 5 г (20 %), $T_{\text{разл}} > 400$ °С. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3441 (H₂O), 2927 (CH), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., F₃CSO₃H/D₂O): 5.82 (с. 12H, CH), 5.58 (д. J = 16.4, 12H), 4.63 (д. J = 16.6, 12H). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., F₃CSO₃H/D₂O): 160.21 (C=O), 72.71 (CH), 52.04 (CH₂).

При дополнительной обработке горячим ацетоном полученного порошка CB[6] можно получить гидрат клатрата кукурбит[6]урилы с ацетоном CB[6]A, который практически не растворим в концентрированных кипящих кислотах HCl, H₂SO₄ и трудно растворим в F₃CSO₃H. Выход CB[6]A 5,3 г. $T_{\text{разл}}$ более 400 °С. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3503 (H₂O), 2998 (CH₃), 2933 (CH), 1730 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м. д., F₃CSO₃H/D₂O): 5.81 (д. J = 5.6, 12H), 5.56 (д. J = 13.9, 12H), 4.61 (д. J = 14.5, 12H), 2.67 (с. 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м. д., F₃CSO₃H/D₂O): 198.49 (C=O, ацетон), 160.11 (C=O), 72.68 (CH), 51.87 (CH₂), 29.97 (CH₃, ацетон).

Линейные олигомеры 10–p, 47g – промежуточные продукты в синтезе кукурбитурилов.

Получение димера 10. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и холодильником, помещали 7,1 г (0,05 моль) гликольбурилы **1a**, 25 мл воды и 10 мл концентрированной HCl при перемешивании. После гомогенизации смеси добавляли 3,75 мл (0,05 моль) 40 % раствора формальдегида. Смесь выдерживали в течение 5 ч при температуре 50 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат после охлаждения оставляли стоять на 12 ч. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. Получили димер **10** в количестве 10,16 г (66 %). $T_{\text{разл}} > 320$ °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O), м. д.: 5.66

(д, $J = 7,5$ Гц, 2Н, СН), 5.61 (д, $J = 7,5$ Гц, 2Н, СН), 5.38 (д, $J = 15$ Гц, 2Н, СН), 4.06 (д, $J = 15$ Гц, 2Н, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O), м. д.: 156.29 (C=O), 70.25 (CH–CH), 51.46 (CH_2). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3420 (NH), 2828 (CH), 1710 (C=O).

Получение тримера 1p. Синтез вещества **1p** проводили аналогично получению димера **1o**, при смешении 7,1 г (0,05 моль) гликольурилы **1a** и 5 мл (0,067 моль) 40 % раствора формальдегида. Выход **1p** составил 12,57 г (53 %). $T_{\text{разл}} > 350$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O), м. д.: 5.61 (д, $J = 8,0$ Гц, 2Н, СН), 5.56 (д, $J = 8,0$ Гц, 2Н, СН), 5,49 (с. 2Н, СН), 5,36 (д, $J = 15$ Гц, 4Н, CH_2), 4.41 (д, $J = 15$ Гц, 4Н, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O), м. д.: 159.31 (C=O), 73.27 (CH–CH), 54.48 (CH_2). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3421 (NH), 2827 (CH), 1706 (C=O).

Получение димера 47g. Метод А. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и холодильником, помещали 7,1 г (0,05 моль) гликольурилы **1a**, 25 мл воды и 10 мл концентрированной HCl при перемешивании. После гомогенизации смеси добавляли 15 мл (0,2 моль) 40 % раствора формальдегида. Смесь выдерживали в течение 5 ч при температуре 50 °С и после отогнали 3 части воды. Далее охлажденную реакционную массу разбавили 100 мл метанола. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывали и промыли метанолом. Выход **47g** составил 10,23 г (43 %). $T_{\text{разл}} > 280$ °С.

Метод Б. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и холодильником, помещали 6,55 г (0,025 моль) тетрагидроксиметилгликольурилы **47a**, 50 мл воды и 1 мл концентрированной кислоты HCl при перемешивании. Смесь выдерживали в течение 2 часов при температуре 60 °С и после отогнали 3 части воды. Далее охлажденную реакционную массу разбавили 100 мл метанола. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровали и промыли метанолом. Выход **47g** составил 7,98 г (67 %). $T_{\text{разл}} > 280$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O), м. д.: 5.63 (д, $J = 8,5$ Гц, 2Н, СН), 5.40 (д, $J = 8,5$ Гц, 2Н, СН), 4.09 (дд, $J = 27, 15$ Гц, 12Н, CH_2), 3.19 (с, 2Н, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O), м. д.: 158.75 (C=O), 159.30 (C=O), 73.27, 66.87 (CH–CH), 64.65 (CH_2OH), 54.48 (CH_2). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 2880 (CH), 1703 (C=O).

N-(гидроксикарбоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дионы 64a–d (ГУГК). 28,4 г гликольурила **1a** суспендировали при перемешивании в 118,4 г раствора глиоксалевой кислоты (50 % масс.) при 90 °С до полного растворения. Полученный раствор переливали в выпарительную чашу и при 90 °С упаривали остаточную воду таким образом, чтобы смесь приобрела вязкую консистенцию. Далее температуру понижали до 60 °С и продолжали высушивание до полного удаления воды. Выход **64a–d** 94,5 %. Порошок светло-кремового цвета. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3362 (ОН), 1707 (C=O), 1774 (CH). Спектр ЯМР ^1H (м. д., ДМСО- d_6): 8.02 (с. 1H, NH), 5.19–5.50 (м 2H, CHCH), 4.92 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (м. д., ДМСО- d_6): 156–159 (C=O), 170–172 (COOH), 86.8 (HO–CH–COOH).

2,4,6,8-Тетракис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 47a (ТГМГУ). К суспензии 14,2 г (0,1 моль) гликольурила **1a** и 40 г 40 % раствора формальдегида добавляли 20 % раствор гидроксида натрия до установления показателя pH 9÷10, затем реакционную смесь выдерживали при температуре 50 °С и перемешивании в течение 2 часов. Раствор упаривали до 1/3 части, из раствора выделили ТГМГУ **47a** осаждением в метаноле. Выход **47a** 50 %, $T_{\text{пл}}$ 137 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3337 (ОН), 1718 (C=O), 1470 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., ДМСО- d_6): 5.97 (с. 4H, ОН), 5.51 (с. 2H, CHCH), 4.70 (д. J = 11.2, 2H. CH_2) 4.80 (д. J = 11.2, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., ДМСО- d_6): 157.5 (C=O), 87.0 (CH), 65.1 (CH_2). Спектр ^1H – ^{15}N HMBS (δ , м. д. ДМСО- d_6): 112.57 (N- CH_2OH).

2,4,6-Трис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион 47b. Вещество **47b** – продукт дегидроксиметилирования ТГМГУ **47a**. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., ДМСО- d_6): 7.70 (с. 1H, NH), 5.62 (д. J = 8.5, 1H, CHCH), 5.51 (д. J = 8.5, 1H, CHCH), 4.85 (д. J = 10.8, 1H, CH_2OH), 4.38 (д. J = 10.8, 1H, CH_2OH), 4.78 (д. J = 10.9, 1H, CH_2OH), 4.71 (д. J = 10.9, 1H, CH_2OH), 4.61 (д. J = 11.0, 1H, CH_2OH), 4.49 (д. J = 11.0, 1H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): 160.8 (C=O), 158.3 (C=O), 67.7 (CH_2), 66.3 (CH_2), 65.8 (CH), 64.8 (CH), 62.4 (CH_2). Спектр ^1H – ^{15}N HMBS (δ , м. д. ДМСО- d_6): 112.57 (N- CH_2OH), 90.76 (NH).

2,6-Бис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион

47с. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д., J/Гц): 7.61 (с. 2H, NH), 5.53 (с. 2H, CHCH), 4.35–4.90 (м. 4H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 160.56 (C=O), 67.70–64.10 (CH, CH_2).

2,8-Бис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион

47d. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д., J/Гц): 7.39 (с. 2H, NH), 5.42 (д. 1H, CHCH, J = 8.4), 5.58 (д. 1H, CHCH, J = 8.4), 4.35–4.90 (м. 4H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 160.90 (C=O), 67.70–64.10 (CH, CH_2).

2,4-Бис(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион

47е. Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д., J/Гц): 7.47 (с. 2H, NH), 5.55 (с. 2H, CHCH), 4.35–4.90 (м. 4H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 163.47 (C=O), 158.01 (C=O), 67.70–64.10 (CH, CH_2).

2-(гидроксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион 47f.

Спектр ^1H ЯМР (D_2O , δ , м. д., J/Гц): 7.29 (с. 1H, NH), 7.22 (с. 1H, NH), 7.17 (с. 1H, NH), 5.45 (д. 1H, CHCH, J = 8.4), 5.65 (д. 1H, CHCH, J = 8.4), 4.35–4.90 (м. 2H, CH_2OH). Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O , δ , м. д.): 160.08 (C=O), 158.30 (C=O), 67.70–64.10 (CH, CH_2).

Общая методика синтеза аминалей 66a–f. В снабженную термостойкой мешалкой круглодонную одnogорлую колбу объемом 100 мл помещали 0,73 мл (8 ммоль) ариламина и 1,05 г (4 ммоль) тетрагидроксиметилгликольурила **47a**. Смесь нагревали до 140–150 °C и перемешивали до полной конверсии исходного амина (контроль ТСХ) и помутнения смеси – выпадения осадка (30 минут). Смесь обрабатывали ацетоном, отфильтровывали остаточные гидроксиметилгликольурилы. В фильтрат по каплям добавляли H_2O и оставили на ночь, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали H_2O и сушили на воздухе.

N,N'-Дифенилметандиамин 66a. Выход 0,7 г (94 %), белые кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 63 °C. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3376 (NH), 2884 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., DMSO-d_6): 7.16–7.20 (м. 4H, Ph), 7.06–7.08 (м. 4H, Ph), 6.98–7.02 (м. 2H, 2NH), 6.77–6.80

(м. 2H, Ph), 4.90 (с. 2H, NHCH₂NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 148.7, 129.4, 120.3, 117.3 (Ph), 67.4 (CH₂). Найдено, %: С 78.70; Н 7.15; N 14.15. Вычислено, %: С 78.75; Н 7.12; N 14.13. C₁₃H₁₄N₂.

4,4'-(Метандиилдиимино)дифенол 66b. Выход 0,4 г (44 %), светло-бежевые кристаллы, T_{пл} 230 °С (с разл.). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3194 (NH), 3033–2684 (OH). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 8.98 (с. 2H, OH), 6.89–6.92 (м. 4H, Ph), 6.61–6.64 (м. 4H, Ph), 6.53 (с. 2H, 2NH), 4.42 (т. J = 8.0, 2H, NHCH₂NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 152.2 (COH), 139.4 (CNH, Ph), 120.5 (4C, Ph), 116.0 (4C, Ph), 65.8 (CH₂). Найдено, %: С 67.31; Н 6.30; N 12.38; O 14.01. Вычислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17; O 13.90. C₁₃H₁₄N₂O₂.

N,N'-Бис(4-нитрофенил)метандиамин 66с. Выход 2,2 г (95 %), ярко-жёлтые кристаллы, T_{пл} 232 °С (с разл.). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3374 (NH), 3083 (CH), 1604, 1530, 1500, (NO₂), 1373 (CN). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 8.03 (д. J = 8.0, 4H, Ph), 7.98 (т. J = 5.8, 2H, 2NH), 6.79 (д. J = 8.0, 4H, Ph), 4.70 (т. J = 5.8, 2H, NHCH₂NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 153.7 (CNH, Ph), 137.2 (CNO₂), 126.5 (4C, Ph), 112.1 (4C, Ph), 51.4 (CH₂). Найдено, %: С 54.13; Н 4.21; N 19.39; O 22.27. Вычислено, %: С 54.17; Н 4.20; N 19.44; O 22.20. C₁₃H₁₂N₄O₄.

Диэтил-4,4'-(метандиилдиимино)дибензоат 66d. Выход 2,7 г (98 %), белые кристаллы, T_{пл} 190–193 °С. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3224 (NH), 2980 (CH₃), 1690 (C=O), 1274 (COC). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 7.71 (д. J = 8.9, 4H, Ph), 7.27 (т. J = 5.8, 2H, 2NH), 6.74 (д. J = 8.9, 4H, Ph), 4.58 (т. J = 5.6, 2H, NHCH₂NH), 4.21 (к. J = 7.1, 4H, CH₂), 1.27 (т. J = 7.1, 6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 166.3 (C=O), 152.0 (CNH, Ph), 131.3 (4C, Ph), 117.4 (2C, Ph), 112.0 (4C, Ph), 60.1 (CH₂), 51.7 (CH₂), 14.8 (CH₃). Найдено, %: С 66.54; Н 6.59; N 8.16; O 18.71. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.48; N 8.18; O 18.69. C₁₉H₂₂N₂O₄.

N,N'-Ди(хинолин-5-ил)метандиамин 66е. Выход 2,3 г (97 %), бежевые кристаллы, T_{пл} 175 °С. ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3210 (NH), 2926 (CH), 1584 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 8.77 (дд. J = 4.2, J = 1.4, 2H, Ar), 8.64 (д. J = 8.6, 2H, Ar), 7.54 (т. J = 8.0, 2H, Ar), 7.41 (дд. J = 8.5, J = 4.2, 2H, Ar), 7.27 (т. J = 5.2, 2H, 2NH), 7.17 (дд. J = 7.8, J = 4.0, 2H, Ar), 7.08 (д. J = 7.8, 2H, Ar), 4.94 (т. J = 5.2, 2H,

NHCH₂NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 150.3 (CN), 149.2 (CN), 143.8 (CN), 130.7, 130.6, 119.6, 118.3, 117.1, 104.7 (Ar), 53.4 (CH₂). Найдено, %: С 76.02; Н 5.35; N 18.63. Вычислено, %: С 75.98; Н 5.37; N 18.65. C₁₉H₁₆N₄.

(Диэтиламино)этил-4,4'-(метандиилдиимино)дibenзоат **66f**. Выход 3,5 г (90 %), белые кристаллы, T_{пл} 240 °C (с разл.). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3208 (NH), 2981 (CH₃), 1684 (C=O), 1281 (COC). Спектр ЯМР ¹H (δ, м. д., ДМСО-d₆): 7.69 (д. J = 8.6, 4H, Ar), 7.30 (т. J = 5.7, 2H, 2NH), 6.74 (д. J = 8.8, 4H, Ar), 4.57 (т. J = 5.7, 2H, NHCH₂NH), 4.19 (к. J = 6.0, 4H, 2OCH₂), 2.70 (т. J = 6.0, 4H, 2CH₂N), 2.51 (к. J = 8.0, 8H, NCH₂CH₃), 0.95 (т. J = 8.0, 12H, NCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м. д., ДМСО-d₆): 166.3 (C=O), 152.0 (CN, Ph), 131.3, 117.3, 113.1 (Ph), 65.1 (OCH₂), 62.7 (NHCH₂NH), 51.2 (CH₂N), 47.5 (CH₂CH₃), 12.5 (CH₃). Найдено, %: С 66.87; Н 8.38; N 11.49; O 13.26. Вычислено, %: С 66.91; Н 8.32; N 11.56; O 13.20. C₂₇H₄₀N₄O₄.

Простые эфиры ТГМГУ и их олигомеры. 2,4,6,8-Тетракис(метоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 51a. В трёхгорлую колбу, снабжённую мешалкой, термометром и обратным холодильником помещали 50 мл метанола (0.125 моль), 1,5 мл 70 % азотной кислоты и 1,5 г (0.006 моль) 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурилы **47a**. Смесь нагревали до полного обесцвечивания, далее перемешивали при температуре 55 °C в течение 1 часа. После чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализуют 20 % (масс.) раствором гидроксида натрия до pH = 7–8. Остатки метанола удаляют при пониженном давлении. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из бензола; фильтрат, представляющий олигомерные остатки, отбрасывают. Выход **51a** 1.54 г (85 %), T_{пл} 116 °C (C₆H₆). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 2958, 2933 ср (CH₃), 1480 ср (CH₂), 1718 с (C=O), 1205, 1087 с (COC).

8,8'-Метиленобис(2,4,6-трис(метоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-дион (димер) 51a-dim и 1-((4,6-бис(метоксиметил)-2,7-диоксо-4-((2,4,6-трис(метоксиметил)-2,7-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)ил)метил)-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)-4-((13-

метокси)метил)-4,6-бис-(метоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-дион (тример) 51a-trim. В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником помещали 100 мл метанола (0,25 моль), 2,47 г 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) (0,012 моль) и 3,1 г (0,012 моль) 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурила **47a**. Смесь нагревали до полного обесцвечивания, далее перемешивали при температуре 55 °С в течение 3 часов. После чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализуют 20 % масс. раствором гидроксида натрия до pH = 7–8; 1/3 метанола отгоняют при пониженном давлении. Вещества **51a-dim** и **51a-trim** разделяют дробным осаждением. Оставшуюся смесь оставляют на 5 часов. В первую очередь выпадают тяжелые кристаллы **51a-trim**, их отфильтровывали и реакционную смесь оставляют на сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывают бензолом и водой. Выход **51a-trim** 0.68 г (36 %), $T_{\text{разл}} > 400$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2972, 2931 (CH_3), 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1487 (CH_2), 1220, 1158 (COC).

Далее собирают кристаллы **51a-dim**, выпавшие их реакционной смеси на следующие сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывают бензолом и водой. Выход **51a-dim** 0.55 г (43 %), т. пл. 362 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2945 (CH_3), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1444 (CH_2), 1170, 1088 (COC).

2,4,6,8-Тетракис(этоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 51b. В трёхгорлую колбу, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником помещали: этанол (1,15 моль), подкисленный 1,0 мл 70 % азотной кислоты и 0,047 моль 2,4,6,8-тетра(гидроксиметил)гликольурила **47a**. Полученную смесь нагревали до 40 °С и полного обесцвечивания раствора около 120 мин. После чего из реакционной смеси при пониженном давлении отгоняют 2/3 азеотропа этанол/вода. Остаток нейтрализуют 25 % раствором гидроксида натрия до pH = 9–10, продукт **51b** желтая сиропообразная жидкость. Выход **51b**: 1,14 г (65 %). $T_{\text{кип}} > 230$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2999, 2944 ср (CH_3), 1718 с ($\text{C}=\text{O}$), 1270, 1170 с (COC). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 5.53 (с. 2H, CH-CH), 4.80 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 4.73 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 3.36–3.44 (м. 8H, CH_2), 1.10 (т. 12H, CH_3 , $J = 8$ Гц).

Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) δ , м. д.: 157.97 (C=O), 72.9 (CH_2O), 66.97 (CH-CH), 63.25 (CH_2), 15.19 (CH_3).

2,4,6,8-Тетракис(изопропоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 51c. Синтез проводили аналогично получению 2,4,6,8-тетра(этоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона **51b** с использованием изопропилового спирта. Продукт **51c** – жёлтая сиропообразная жидкость. Выход **51c** 1.62 г (80 %). $T_{\text{кип}} > 300\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2972, 2932 cm^{-1} (CH_3), 1718 cm^{-1} (C=O), 1228–1087 cm^{-1} (COC). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6) δ , м. д.: 5.49 (с. 2H, CH-CH), 4.80 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 4.71 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 3.58–3.66 (м. 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (т. 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) δ , м. д.: 158.36, (C=O), 71.29 (CH_2O), 69.13 (CH-CH), 67.10 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.84 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.68 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2,4,6,8-Тетракис(бутоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 51d. Синтез проводили аналогично получению 2,4,6,8-тетра(этоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона **51b** с использованием бутилового спирта. Образуется ХХ жёлто-зелёная сиропообразная жидкость. Выход **51d**: 1.82 г (80 %). $T_{\text{кип}} > 300\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 2958, 2933 cm^{-1} (CH_3), 2871 cm^{-1} (CH_2), 1718 (C=O), 1205, 1087 cm^{-1} (COC). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6) δ , м. д.: 5.49 (с. 2H, CH-CH), 4.77 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 4.70 (д. 4H, CH_2O , $J = 11.2$ Гц), 3.33 (т. 8H, CH_2 , $J = 6.5$ Гц), 1.41–1.46 (м. 8H, CH_2), 1.25–1.31 (м. 8H, CH_2), 0.83 (т. 12H, CH_3 , $J = 7.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) δ , м. д.: 158.35 (C=O), 73.46 (CH_2O), 67.91 (CH_2), 67.39 (CH-CH), 31.80 (CH_2), 19.56 (CH_2), 14.35 (CH_3).

Бетулиндиацетат (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)эйкозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)метил ацетат) 68a. ТСХ: $R_f = 0,91$ (C_6H_6 / CH_2Cl_2 / $\text{MeOH} = 5:5:1$). $T_{\text{пл}} 220\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3071 (=C–H), 1740 (C=O), 1650 (C=C), 1246, 1086 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 0.78 м (1H, 5-H), 0.83 с (3H, CH_3), 0.85 с (6H, CH_3), 0.97 с (3H, CH_3), 1.03 с (3H, CH_3), 1.03–1.95 м (10H, CH_2); 1.30 м (1H, CH), 1.60 м (1H, CH), 1.65 м (1H, CH); 1.68 с (3H, C_{30}H_3), 2.04 с

(3H, CH₃CO), 2.07 с (3H, CH₃CO), 2.44 тд (1H, 19-H, J = 11.0, 5.8 Гц), 3.85 и 4.25 д (2H, 28-H, 2J = 11.0 Гц), 4.47 м (1H, 3-H), 4.59 и 4.69 м (2H, 29-H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.7, 16.0, 16.2, 16.5 (CH₃), 18.2 (C-6), 19.1 (C-30), 20.8 (CH₂), 21.1 (CH₃CO), 21.4 (CH₃CO), 23.7 (C-2), 25.1 и 27.0 (CH₂), 27.9 (CH₃), 29.6 (C-21); 29.7, 34.1, 34.5 (CH₂); 37.1, 37.5 (C-13), 37.8, 38.4 (CH₂); 40.9, 42.7, 46.3, 47.7 (C-19), 48.7 (C-18), 50.3 (C-9), 55.3 (C-5), 62.8 (C-28), 80.9 (C-3), 109.9 (C-29), 150.1 (C-20), 170.0 и 171.6 (C=O).

Метод А: 0,3 г (0,6 ммоль) бетулина **67a** и 0,2 г (1 ммоль) п-толуолсульфокислоты растворяли в 30 мл хлороформа при перемешивании до полной гомогенизации. В полученный раствор добавляли 0,2 г (0,5 ммоль) тетраацетилглицольурилы **37a**. Смесь перемешивали в течение двух часов при 70 °С. После 1 часа выдержки выпадал белый осадок. Полноту реакции контролировали ТСХ. Осадок отфильтровывали, маточник высушивали при комнатной температуре. Полученный из маточного раствора продукт растворяли в метаноле и высаливали водой, получая порошок белого цвета. Выход 0,32 г (89 %).

Метод В: суспензию 0,3 г (0,6 ммоль) бетулина **67a**, 0,2 г (0,5 ммоль) тетраацетилглицольурилы **37a** и 0,2 г (1 ммоль) в диоксане перетирали в ступке при комнатной температуре до окончания реакции, полноту которой контролировали ТСХ. Реакцию проводили от 5 до 15 минут. Полученную смесь растворяли в метаноле и высаливали водой, получая осадок белого цвета. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0,3 г (83 %).

Метод С: 0,3 г (0,7 ммоль) бетулина **67a** и 0,5 г (1,6 ммоль) тетраацетилглицольурилы **37a** растворяли в 25 мл хлороформа. В раствор добавили 10 мл CF₃COOH и перемешивали при 70 °С в течение одного часа. По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Полученный продукт перекристаллизовывали из ацетона. Выход 98 %.

Аллобетулинаацетат ((1R,4aR,6aR,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14aR,14bR)-2,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметилэйкозагидро-2H-1,4a-(эпоксиметано)пицен-10-ил

ацетат) 68b. 0,3 г (0,7 ммоль) аллобетулина **67b** и 0,5 г (1,6 ммоль) ТАГУ **37a** растворили в 25 мл хлороформа. Смесь перемешивали 5 минут и добавили 7 мл CF_3COOH , после чего перемешивали 1,5 часа при 70 °С. Полноту реакции контролировали ТСХ. По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт **68b** перекристаллизовывали из хлороформа, а затем из ацетона. Выход 92 %, белые кристаллы. ТСХ $R_f = 0,62$ (C_6H_6 / CH_2Cl_2 / $\text{MeOH} = 5:5:1$). $T_{\text{пл}} = 285\text{--}287$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2924.4–2856 ($-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2$), 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 1247.5 и 1023.3 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.70 с (3H), 0.74 с (3H), 0.75 с (3H), 0.77 с (3H), 0.83 с (3H), 0.87 с (3H), 0.94 с (3H), 2.08 с (3H 3_b-COCH_3), 3.35 д (1H, $J = 7.6$, 28- H_a), 3.46 с (1H, 19-H), 3.70 д (1H, $J = 7.6$, 28- H_b), 4.38 м (1H, 3 α -H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.52 (C-27), 15.69 (C-24), 15.77 (C-26), 16.50 (C-25), 18.14 (C-6), 20.99 (C-11), 21.37, 24.55 (C-29 / C-30), 26.23 (CH_2), 26.42 (CH_2), 27.93 (C-2), 28.36 (C-23), 28.80 (C-29 / C-30), 32.69 (C-21), 33.83 (C-7), 34.13 (C-13), 36.26 (C-17), 36.70 (C-16), 37.17 (C-10), 38.59 (C-4), 39.66 (C-1), 40.62 (C), 40.71 (C), 41.49 (C), 46.80 (C-18), 51.00 (C-9), 55.56 (C-5), 71.26 (C-28), 80.96 (C-3), 88.04 (C-19), 171.15 ($\text{C}=\text{O}$).

Холестеринацетат ((3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат) 68c. 0,3 г (0,8 ммоль) холестерина **67c** и 0,5 г (1,6 ммоль) ТАГУ **37a** растворили в 25 мл хлороформа. Смесь перемешивали 5 минут и добавили 7 мл CF_3COOH , после чего перемешивали 1,5 часа при 70 °С. Полноту реакции контролировали ТСХ. По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт растворяли в метаноле, осадок отфильтровывали, маточный раствор упарили. Выход **68c** 95 %, белые кристаллы. ТСХ $R_f = 0,56$ (C_6H_6 / CH_2Cl_2 / $\text{MeOH} = 5:5:1$). $T_{\text{пл}} = 113\text{--}114$ °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2924–2855 ($-\text{CH}_3$ and $-\text{CH}_2$), 1726.6 ($\text{C}=\text{O}$), 1642.6 ($\text{C}=\text{C}$), 1247.3, 1031.6 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 5.28 м (1H, H-6), 4.50 м (1H, 3-H), 1.99 с (3H, CH_3CO), 0.92 с (3H, CH_3 -19), 0.82 д (3H, $J = 6.4$ Гц, CH_3 -30), 0.77 д (3H, $J = 5.2$ Гц, CH_3 -21), 0.84 т (3H, $J = 6.40$ Гц, CH_3 -28), 0.58 с (3H, CH_3 -18). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl₃), δ , м. д.: 23.83 (C-1), 27.76 (C-2), 74.03 (C-3), 38.11 (C-4), 139.62 (C-5), 122.67 (C-6), 31.85 (C-7), 21.03 (C-8), 50.01 (C-9), 36.58 (C-10), 31.85 (C-11), 39.72 (C-12), 42.30 (C-13), 56.68 (C-14), 24.29 (C-15), 28.24 (C-16), 56.12 (C-17), 11.86 (C-18), 19.32 (C-19), 35.80 (C-20), 18.72 (C-21), 36.18 (C-22), 39.52 (C-23), 36.98 (C-24), 28.02 (C-25), 22.58 (C-26), 22.84 (C-27), 170.65 (C=O), 21.46 (CH₃CO).

2,4,6,8-Тетракис(ацетоксиметил)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион 69 (ТАМГУ). 0,3 г (0,6 ммоль) уксусного ангидрида и 1 (5 ммоль) растворили в 5 мл сухого пиридина перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали, полученный продукт перекристаллизовывали из метанола. Выход 95 %, белые кристаллы. ТСХ R_f = 0,71 (C₆H₆ / CH₂Cl₂ / MeOH = 5:5:1). T_{пл} = 145 °С. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 2925 (=C–H), 1727 (C=O), 1250, 1219 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 5.64 с (2H, CH), 5.30 д (2H, CH₂), 5.6 д (2H, CH₂), 2.07 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 171.09 (C=O ацетил), 156.04 (C=O гликольурил), 77.14 (CH), 20.82 (CH₃), 67(CH₂).

Синтез ацетамидов 71a–e (общая методика).

Метод А: В круглодонную колбу с мешалкой и термометром помещали 2,2 г (5 ммоль) тетраацетоксиметилгликольурила **69**, 20 мл дихлорметана и 1,05 г (4 ммоль) амина **65a**, **70a–d**. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали до выпадения осадка ТГМГУ **47a**. Полученную смесь фильтровали, маточный раствор упаривали и выделяли соответствующий амид **71a–e**.

Метод В: смесь амина **65a**, **70a–d** и ТАМГУ **69** помещали в керамическую ступку и перемалывали в течение 5 минут при комнатной температуре. Полноту реакции отслеживали с помощью ТСХ. По достижении полноты реакции продукт растворяли в этаноле, смесь фильтровали. Из маточного раствора упаривали растворитель, получая амиды **71a–e**.

N-Фенилацетамид 71a: R_f = 0,46 (C₆H₆ / EtOH = 80:20). Выход 92 %. T_{пл} 116 °С. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3289 (NH), 3196 (C–H ароматич.) 1658 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.135 с (3H, CH₃), 6.99 м (1H, CH), 7.19 м (1H, CH), 7.43 м (1H,

CH), 7.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 120–138 (CH ароматич.), 169 (C=O), 24 (CH_3CO).

N-Бензилацетамид 71b: $R_f = 0,44$ (C_6H_6 / EtOH = 80:20). Выход 96 %. $T_{\text{пл}}$ 61 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3373 (NH), 3027–3106 (C-H ароматич.) 1658 (C=O), 1026 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 4.35 м (2H, CH_2), 6.54 с (1H, NH-CO), 7.01–7.21 м (5H, ароматич.), 1.95 с (3H, COCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 129.01 (C-1), 128.2 (C-2), 129.6 (C-3), 128.3 (C-4), 130.1 (C-5), 138.6 (C-6), 43.60 ($-\text{CH}_2\text{NH}$), 170.2 (C=O), 23 (CH_3CO).

N-Циклогексилацетамид 71c: $R_f = 0,50$ (C_6H_6 / EtOH = 80:20). Выход 87 %. $T_{\text{пл}}$ 104 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3276 и 3366 (NH), 2864-2924 (CH_2), 1606 (C=O), 1026 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.83 и 1.62 м (4H, CH_2), 1.22 м (2H, CH_2), м 1.085 (2H, CH_2), 1.88 с (3H, CH_3), 3.66 м (1H, CH), 5.92 с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 169 (C=O), 48 (CH), 33 (2CH_2); 25.49 (CH_2); 25.36 (CH_2); 23.36 (CH_3CO).

N-Ацетил-4-аминоантипирин 71d: $R_f = 0,24$ (C_6H_6 / EtOH = 80:20). Выход 90 %. $T_{\text{пл}}$ 197 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3290 (NH), 1709 (C=O), 1688 (C=O амид), 1295 (C-N), 1438 (C- CH_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 9.08 с (1H, NH), 7.30 м (3H, ароматич.), 7.50 м (3H, ароматич.), 3.028 с (3H, N- CH_3), 2.09 с (3H, C- CH_3), 1.97 с (3H, CH_3CO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 124–136 (C ароматич.), 162 (C=O), 169 (C=O), 154 (C=C-NH $_2$), 108 (C=C), 36.6 (N- CH_3), 11.8 (CH_3), 23 (CH_3CO).

N-Ацетамидо-4-фенилтиазол 71e: $R_f = 0,32$ (C_6H_6 / EtOH = 80:20). Выход 88 %. $T_{\text{пл}}$ 206 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3240 (NH), 1667 (C=O амид), 1600 (C=C), 1520 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.31 м (1H, ароматич.), 7.40 м (2H, ароматич.), 7.89 м (2H, ароматич.) 7.58 с (1H, тиазол Н5), 9.00 с (1H, NHCO), 2.16 с (s, 3H, CH_3CO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 159.5 (C=N), 169.8 (C=O), 108.4 (C=C), 126.2–134.9 (C ароматич.), 149.2 (C=C-Ph), 24.6 (CH_3CO).

2.2 Физико-химические методы анализа гликольурилов

2.2.1 ИК-спектроскопия

Идентификацию и исследование строения образцов проводили методом ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием на ИК-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Fisher Scientific, США). Исследования образцов проводились методом нарушенного полного внутреннего отражения в области спектра от 4000 до 400 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹. Полученные спектры отражения при необходимости преобразовывали в спектры поглощения с помощью преобразования Кубелки-Мунка.

2.2.2 Метод спектроскопии ЯМР

Спектры ЯМР синтезированных соединений регистрировали на спектрометре ЯМР Bruker Avance 400 III HD в растворителях D₂O, CDCl₃, DMSO-d₆ при температуре 25 °С, рабочая частота на ядрах водорода – 400 МГц, на ядрах углерода – 100 МГц. В качестве внутренних стандартов для ¹H и ¹³C спектров ЯМР использовался тетраметилсилан.

2.2.3 Определение температуры плавления

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе Büchi M560 (Büchi, Швейцария) для визуального определения точек плавления.

2.2.4 Анализ методами ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС и ГПХ

Анализ образцов 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диола **37a** и продуктов его дезацетилирования **37b–f** проводили на хроматографе Agilent 1200 Infinity (Agilent Technologies, США) в обращённо-фазовом режиме с использованием колонки Luna 5u C18(2) 100 мм × 4,6 мм × 5 мкм (Phenomenex, США), при температуре термостата колонки 40 °С и скорости потока

2 мл/мин. Подвижная фаза – вода (А), ацетонитрил (В). Линейный градиент: 0 мин – 5 % В, 6 мин – 50 % В, 7 мин – 75 % В. Объем инъекции – 10 мкл.

Анализ образцов тетрагидроксиметилгликольурилы **47a** и продуктов его деградации проводили на хроматографе Agilent 1200 Infinity (Agilent Technologies, США) в обращенно-фазовом режиме с использованием колонки PerfectSil Target ODS-3 HD 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм (MZ-Analysentechnik, Germany), при температуре термостата колонки 40 °С и скорости потока 1,5 мл/мин. Время анализа – 10 мин. Подвижная фаза – вода. Объем инъекции – 10 мкл. Все растворы готовили путём растворения навески: 100 мг ТГМГУ в 10 мл воды.

Анализ образцов N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов **64a–d** методом ВЭЖХ-МС проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 с диодно-матричным детектором и хромато-масс-спектрометром Agilent QTOF 6550 (Agilent Technologies, США) в обращенно-фазовом режиме с использованием колонки Zorbax Hilic Plus (100×4,6,×3,5 мкм) (Agilent Technologies, США), при скорости потока 1 мл/мин. Подвижная фаза – 20 мМ формиатный буфер (pH 4) — ацетонитрил (13:87). Объем инъекции – 5 мкл.

Анализ образцов N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов **64a–d** методом ГПХ проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity LC с рефрактометрическим детектором с использованием колонки Shodex OHpak SB-805 HQ 13 мкм 300 × 8,0 мм (Shodex, Германия). Температура термостата колонок 30 °С. Режим элюции – изократический, подвижная фаза 0,05 М раствор нитрата натрия в воде. Скорость потока 0,5 мл/мин. Объем инъекции – 50 мкл. Для проведения анализа около 10 мг образца переносили в виалу, растворяли в подвижной фазе и проводили инъекцию в течение 1 минуты после растворения. Градуировочную зависимость строили по стандартным образцам полиэтиленгликоля/полиэтиленоксида InfinityLab EasiVial PEG/PEO (Agilent, США) в диапазоне 106–1 500 000 Да. Проводили 2 параллельных определения, полученный результат усредняли.

2.2.5 Метод тонкослойной хроматографии

Анализ образцов 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]-октан-3,7-диона **37a** и продуктов его дезацетилирования **37b–f** проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ-метанол-этилацетат 70:20:20, проявляли в УФ-камере (254 нм).

Анализ продуктов ацетилирования бетулина, аллобетулина и холестерина **67a–c** проводили на пластинках Sorbfil, элюент бензол-хлористый метилен-метанол 5:5:1, проявляли 1 % масс. раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим прогревом при 110 °С в течение 5 минут.

Анализ образцов ацетамидов **71a–e** (продуктов ацетилирования аминов **65a**, **70a–d** с помощью тетраацетоксиметилглицольурилы **69**) проводили на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол-этанол 80:20, проявляли в УФ-камере (254 нм).

2.2.6 Метод газовой хроматографии и ГХ-МС

Анализ образцов нитрозоглицольурилов **39c**, **39e** проводили на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP2020 (Shimadzu). Испытуемый раствор: ввод 1,5 мг образца в 1,5 мл смеси вода–ацетонитрил (2:1). Условия анализа: колонка капиллярная 5 % фенил-, 95 % диметилполисилоксан (HP-5MS), 30 м × 0,25 мм, толщина пленки стационарной фазы 0,25 мкм. Температурный режим: 150 °С – 1 мин; нагрев 10 °С / мин до 290 °С. Температура испарителя 290 °С. Газ-носитель – гелий, скорость потока 1.44 мл/мин, деление потока 1:5. Масс-спектрометрический детектор, электронная ионизация при атмосферном давлении (APCI). Режим регистрации положительных ионов. Температура источника ионизации 200 °С, детектора 300 °С. Напряжение на детекторе 0,2 кВ. Сканирующий режим в диапазоне m/z 68–328 а.е.м. Время детектирования 1,6–2 мин.

2.3 Методики получения материалов и подготовки к испытаниям

2.3.1 Методика получения лабораторных образцов

карбамидоформальдегидных смол

В лабораторный реактор Globe объёмом 1 л, оснащённый верхнеприводной мешалкой, рубашкой для обогрева реакционной смеси, а также обратным холодильником для конденсации паров, загружали предварительно взвешенный карбамидоформальдегидный концентрат (КФК). Мольное соотношение формальдегида к карбамиду и концентрации реагентов в КФК рассчитывали на основании данных из паспорта качества. Далее концентрат разбавляли дистиллированной водой до достижения коэффициента рефракции 1,426–1,428 и перемешивали. При непрерывном перемешивании в КФК порционно загружали водный раствор NaOH до достижения значения pH в реакционной смеси 8,0–8,5. Температуру смеси поддерживали на уровне не более 40 °С. После добавки щёлочи в реактор загружали рассчитанное количество карбамида (требуемое по условиям эксперимента начальным мольным соотношением формальдегида к карбамиду) и включали циркуляцию теплоносителя по рубашке реактора. В качестве теплоносителя использовали жидкость ПМС-100. Температуру теплоносителя регистрировали термопарой, встроенной в блок регулировки температуры термостата, температуру реакционной массы фиксировали термопарой, также подключенной к блоку регулировки термостата. Температуру реакционной смеси поднимали до 85 °С и выдерживали в течение 15–20 минут. Дальнейшее повышение температуры происходило вследствие небольшой экзотермичности процесса. При достижении температуры реакции 90–95 °С pH реакционной смеси доводили до значения 4,8–5,2 добавлением 20 % масс. раствора $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. При подкислении реакционной смеси происходил её саморазогрев до 95–98 °С. После разогрева реакционной массы до указанной температуры смесь выдерживали до достижения показателя динамической вязкости 200–300 сПз (мПа·с) по вискозиметру Брукфильда или до появления опалесценции и падения капли в холодной воде, при этом время реакции составило 30–40 минут.

По окончании кислой конденсации проводили нейтрализацию конденсационной смеси 15 % масс. водным раствором гидроокиси натрия до значения pH 8,0–9,0. Охлаждали реакционную смесь до температуры 90 °С и вносили вторую (дополнительную) порцию карбамида до достижения определенного конечного мольного соотношения формальдегида к карбамиду. Охлаждали реакционную смесь до температуры 25–30 °С. Полученную таким образом карбамидоформальдегидную смолу переливали в тару для стабилизации («дозревания») при комнатной температуре в течение двух дней. На третий день полученные образцы анализировали согласно описанным методикам.

Введение гликольурила **1a** осуществляли до концентрации от 0 до 4 % с шагом 0,5 % от массы смолы в двух вариантах:

1) На стадии приготовления конденсационного раствора (после загрузки КФК, воды и карбамида) до начального мольного соотношения формальдегида к карбамиду 2,0 и при конечном мольном соотношении 1,15:1;

2) На стадии добавки второй (дополнительной) порции карбамида. Гликольурил **1a** добавляли при температуре 90 °С, после полного растворения модификатора вносили дополнительную порцию карбамида до достижения конечного мольного соотношения формальдегида к карбамиду 1,15:1; 1,125:1 и 1,1:1.

2.3.2 Методика прессования лабораторных образцов древесностружечных плит

Для приготовления связующего рассчитанное количество КФС взвешивали с точностью до 0,1 г и смешивали с необходимым количеством отвердителя – 20 % масс. раствора $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Древесную стружку в необходимом количестве смешивали со связующим в лабораторном смесителе IMAL LGB 100. Раствор связующего распыляли через форсунку. Смешивание связующего с древесной стружкой проводили в течение 120 секунд.

Однослойный древесно-стружечный ковер формировали в прямоугольной форме размерами 300×350 мм. Далее ковер подавали в лабораторный пресс Fontijne TP 600, обе плиты которого разогревались до температуры 180 °С. Зажимное усилие прессы составляло 550 кН, время выдержки – 180 с для получения плиты толщиной 16 мм. После прессования образцы однослойных ДСП хранили при комнатной температуре, относительной влажности 55 %, равновесной влажности 10 % в течение 72 часов.

2.3.3 Методики испытания КФС и клеевых систем на их основе

Определение условной вязкости модифицированных КФС и клеевых систем на их основе

Условную вязкость образцов карбамидоформальдегидных смол определяли по ГОСТ 14231 по вискозиметру ВЗ-4 при 20 °С [158]. Результат записывали с точностью до целого числа. За результат испытания принимали среднее арифметическое двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 3 %.

Определение времени желатинизации

Время желатинизации определялось погружением пробирки по ГОСТ 25336 [159] с карбамидоформальдегидным связующим в кипящую воду при постоянном перемешивании. Начало гелеобразования фиксировалось потерей текучести клеевой системы.

За результат испытания принимали среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 2 %.

Определение времени жизни

Время жизни фиксировалось потерей текучести КФС при температуре 20–25 °С. За результат испытания принимали среднее арифметическое результатов двух

параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 2 %.

Определение массовой доли сухого остатка КФС и клеевых систем на их основе

Массовая доля сухого остатка при 103 ± 2 °С определяли по ГОСТ 14231. За результат испытания принимали среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 0,8 %.

Определение pH модифицированных КФС и клеевых систем на их основе

Концентрацию водородных ионов определяли при помощи pH-метра 150-МИ лабораторного типа, снабженного электродом ЭСК-10601 в соответствии с инструкцией по эксплуатации.

Определение коэффициента рефракции модифицированных смол и клеевых систем на их основе

Коэффициент преломления модифицированной КФС определяли на рефрактометре ABBENAR-2T (или аналогичном оборудовании) в соответствии с руководством по эксплуатации, предварительно охладив испытуемый образец до температуры $20\pm 0,5$ °С.

Определение содержания свободного формальдегида

Массовую долю свободного формальдегида определяют методом потенциометрического титрования на автоматическом титраторе METTLER TOLEDO модели DL-15, согласно ГОСТ 14231–88. За результат испытания принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 3 %.

Определение массовой доли метилольных групп

Метод основан на окислении йодом в щелочной среде метилольных (гидрокиметильных) групп и свободного формальдегида («общего» формальдегида) с последующим титрованием избытка йода раствором тиосульфата натрия. Из полученного содержания «общего» формальдегида вычитают содержание свободного формальдегида для определения содержания метилольных групп.

Навеску анализируемой карбамидоформальдегидной смолы, взвешенную с погрешностью до 0,0002 г, помещали в коническую колбу и приливают цилиндром 30 мл дистиллированной воды. Полностью растворяют навеску при перемешивании. Затем добавляют в колбу 25 мл 0,1Н раствора йода и 10 мл 1Н раствора гидроокиси натрия или калия. Перемешивали содержимое колбы и оставляют в темном месте на 10–15 мин, плотно закрыв колбу пробкой. Затем добавляют в колбу цилиндром 15 мл 1Н раствора серной кислоты, перемешивали и через 5 мин титруют содержимое колбы раствором тиосульфата натрия, добавляя в конце титрования раствор крахмала, продолжая титрование до исчезновения синей окраски. Параллельно проводят контрольный опыт без навески анализируемого образца.

Содержание метилольных групп (в %) вычисляют по формуле 2.1:

$$X_{\text{МГ}} = X_{\text{Ф+МГ}}^{\text{сумм}} - X_{\text{Ф}}^{\text{св}}, \quad (2.1)$$

где $X_{\text{Ф+МГ}}^{\text{сумм}}$ – суммарное содержание метилольных групп и свободного формальдегида в пересчете на формальдегид, найденное йодометрическим методом, %,

$X_{\text{Ф}}^{\text{св}}$ – содержание свободного формальдегида, %.

Суммарное содержание метилольных групп и свободного формальдегида в пересчете на формальдегид вычисляют по формуле 2.2:

$$X_{\text{Ф+МГ}}^{\text{сумм}} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot 100 \cdot 0,0015}{m} \cdot 100\%, \quad (2.2)$$

где V_1 и V_2 – объёмы 0,1 Н раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование контрольного и рабочего растворов соответственно, мл;

0,0015 – количество формальдегида, соответствующее 1 мл точно 0,1 Н раствора тиосульфата натрия, г;

m – навеска образца, г.

За результат испытания принимают среднее арифметическое результатов двух параллельных определений, допускаемое расхождение между которыми не должно превышать 3 %. [160].

2.3.4 Методы определения свойств ДСП

Определение физических свойств ДСП

Определение плотности, влажности разбухания в воде по толщине за 24 ч и за 2 ч осуществляют на образцах 50×50 мм в соответствии с ГОСТ 10634–88 [161].

Определение влажности осуществляют на образцах произвольной формы и размера массой не менее 20 г, имеющих площадь не менее 25 см², согласно ГОСТ 10634–88 на анализаторе влажности AND MX-50.

За результат испытаний принимают среднее арифметическое значение результатов испытаний всех образцов (не менее 3), округленные с точность до первого десятичного знака для разбухания и влажности, и до целого числа для плотности ДСП.

Определение плотности осуществляют на лабораторной испытательной машине IMAL IBX 600.

Определение физико-механических свойств ДСП

Определение предела прочности при изгибе осуществлялось на образцах плит шириной 50 мм и длиной не менее 150 мм и не более 1050 мм согласно ГОСТ 10635–88 [162] на лабораторной испытательной машине IMAL IBX 600.

Определение предела прочности при растяжении перпендикулярно пласти плиты размером 50×50 см по ГОСТ 10636–90 [163] на лабораторной испытательной машине IMAL IBX 600.

Определение содержания формальдегида в ДСП

1) Определение содержания формальдегида перфораторным методом

Перфораторный метод определения содержания формальдегида по ГОСТ 27678–88 [164], заключается в экстрагировании в перфораторе формальдегида из образцов ДСП кипящим толуолом, и поглощении его дистиллированной водой с последующим определением содержания формальдегида на спектрофотометре КФК-3-01 поглощением ацетилацетоновым реактивом.

2) Определение содержания формальдегида методом WKI (баночным методом)

Определение содержания формальдегида(баночным) WKI методом заключается в определении формальдегида в 50 мл воды, находящейся в герметично закрытой банке, в которой образцы подвешиваются на 3 ч при температуре 40 °С над уровнем воды, согласно европейскому стандарту EN 717-3 [165].Формальдегид, содержащейся в воде, определяют на спектрофотометре КФК-3-01 поглощением ацетилацетоновым реактивом.

3) Определение содержания формальдегида камерным методом

Испытание образцов проводилось в климатической камере объёмом до 1 м³. Пробы воздуха анализировали на содержание формальдегида с последующим определением на спектрофотометре КФК-3-01 поглощением ацетилацетоновым реактивом, согласно ГОСТ 30255–95 [166].

2.3.5 Анализ показателей ТАГУ при испытаниях его в качестве активатора отбеливания

Показатель активности водородного ионов водного раствора (вытяжки) продукта с массовой долей 0,1 % и 1,0 % определяли по ГОСТ Р 50550–93 [167].

Эффективность активаторов отбеливания в сочетании с перкарбонатом натрия оценивали по фактическому приросту белизны и по белизне хлопчатобумажной ткани после проведения процесса отбеливания. Испытания проводились по ОСТ 6-15-1616-90 [168], используется перкарбонат натрия технический марок «А» и «Б» по ТУ 2144–001–24345844–2002. Исследование стабильности проводилось по РД 2381–10.6–70864601–2004 «Метод определения стабильности перекисных соединений, протеолитических и амилолитических энзимов в составе порошкообразных СМС».

Анализ моющей способности модельных смесей проводился по ГОСТ 22567.15–95 [169] на пигментно-масляном загрязнении при концентрации моющего средства 5 г/л при температурах 40 °С и 60 °С на хлопчатобумажной и синтетической полиэфиной тканях. Оценка отбеливающей способности проводилась по ГОСТ 22567.11–82 [170]. Для испытаний используют модельные композиции порошкообразных СМС с содержанием перкарбоната натрия стабилизированного технического марок «А» и «Б» в оптимальном соотношении с активаторами отбеливания.

2.3.6 Методы исследования физико-механических и биологических свойств композиционных плёночных материалов, модифицированных продуктами конденсации гликольурила и глиоксалевой кислоты

Получение экспериментальных образцов КПМ

Для получения плёночных материалов, модифицированных N-гидроксикарбоксиметилгликольурилом **64a–d**, использовались водные растворы ГУГК с массовой долей вещества в диапазоне 0,01–1 %. Согласно полученным

нами ранее данным [171], в качестве плёнообразующего вещества использовали Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9) или Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2).

К 2,000 г пленкообразующего вещества Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9) или Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2) добавляли водный раствор ГУГК до общей массы раствора 10 г. Полученные растворы наносили на подложку с помощью дозатора (10 мл) и сушили 24 ч на воздухе.

Экспериментальные животные

Эксперименты выполнялись на крысах-самках массой 200–240 г линии SD первой категории, полученных из Отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга. Протокол экспериментов на животных соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований.

Животные содержались в комнате вивария барьерного типа. Условия содержания соответствуют стандартам, указанным в руководстве [172] и осуществлялись в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных. Лабораторные животные содержались по 1 штуке в конвенциональных условиях (бокс 3), в клетках (VELAZ, Чехия или Tecniplast, Италия) со стерилизованной мелкой стружкой лиственных пород деревьев в качестве подстила и в соответствии с нормами размещения. Каждая клетка имела свою этикетку с соответствующей маркировкой. На этикетках обозначались основные сведения о содержащихся в них лабораторных животных (линия, пол, возраст) с указанием принадлежности к лаборатории, номером исследования и названием используемой пленки, ответственного экспериментатора, даты поступления животных, начала эксперимента и его окончания и другие пометки. До начала и весь период экспериментов животные находились в виварии при температуре воздуха от плюс 18 °С до плюс 26 °С, относительной влажности – 30–70 %, объёме воздухообмена (вытяжка: приток) – 8:10, с 10-кратной сменой объёма воздуха комнаты/час, в световом режиме (день-ночь) – 12:12 ч, цикл освещения искусственный. Уровень шума – не более 65 дБ. Для кормления использовали стерилизованный гранулированный комбикорм,

соответствующий требованиям ГОСТ Р50258-92, ГОСТ Р 51849-2001, Ветеринарно-санитарным нормам и требованиям к качеству кормов для непродуктивных животных № 13-7-3/1010 от 15.07.97 г. и изменениям к ним № 13-5-2/1600 от 06.05.99 г. Поение животных осуществляли питьевой водопроводной водой, которую разливали в стерилизованные пластиковые бутылочки с металлическими носиками-поилками. Смену бутылочек с водой проводили два раза в неделю [173]. Эвтаназию крыс по окончании экспериментов осуществляли CO₂ асфиксией.

Моделирование спаечного процесса

Всем животным в стерильных условиях под общим наркозом (Золетил +КсилаВет) проводилась срединная лапаротомия (разрез длиной приблизительно 3 см) и перитонеальная травма моделировалась путем скарификации слепой кишки до появления «кровоавой росы» и десерозирования правой вентральной стенки площадью 1×1 см, отступая на 1 см от края лапаротомной раны [174, 175]. У животных контрольной группы поврежденная слепая кишка была помещена обратно в брюшную полость вблизи поврежденной стенки брюшной полости без предварительной обработки. Животным 2–7 групп, после помещения слепой кишки обратно в брюшную полость, между поврежденными поверхностями прокладывались соответствующие пленки размером 1,5×1,5 см. После завершения процедуры, в брюшную полость помещалось 2 мл изотонического раствора хлорида натрия, и рана закрывалась швами с шелковой нитью 4–0, а кожа – 5–0. Поверхность раны обрабатывалась антисептиком, и животные помещались в индивидуальные клетки.

На 8-е сутки после моделирования спаечного процесса, экспериментальные животные подвергались асфиксии CO₂. При некропсии вскрывали брюшную полость и визуально оценивали состояние участка вентральной стенки в месте моделирования травмы и слепой кишки, проводили оценку выраженности спаечного процесса и фотографирование.

Методика проведения физико-механических испытаний

Для оценивания устойчивости синтезированных пленок проводилось определение прочности на разрыв плёнки по стандартной методике. Определение прочности на разрыв проводили на универсальной электромеханической испытательной машине Instron 3369.

Средства испытаний, оборудование и материалы:

- универсальная электромеханическая испытательная машина Instron 3369, оснащённая климатической камерой (300–523 К) и усовершенствованным видеоэкстензометром;
- специальное программное обеспечение Instron Bluehill.

Для испытания применяли образцы в форме прямоугольника шириной от 10 до 25 мм, длиной не менее 150 мм. Предельные отклонения по ширине образца должны быть $\pm 0,2$ мм. Допускается длина образца 100 мм.

Условия измерений:

- температура – 20 ± 10 °С;
- относительная влажность – 40–80 %

Образец на растяжение помещали в захваты, обращая особое внимание на отсутствие перекосов между образцом и захватами (для выполнения условия соосности деформации). Образец закрепляли таким образом, чтобы крайние отметки, ограничивающие расчетную длину, отстояли от захватов машины не менее чем на два диаметра испытуемого образца. Устанавливали параметры испытаний (вид испытания, диапазон нагрузок, скорости перемещения траверсы и т.д.) в соответствии с техническими условиями на испытываемый материал или техническим заданием на испытания с использованием программного обеспечения «Instron Bluehill».

*Оценка цитотоксичности композиционных плёночных материалов в
отношении фибробластов*

Оценка цитотоксичности в отношении фибробластов была проведена в соответствии с ГОСТ ISO 10993–5–2011 «Изделия медицинские. Оценка

биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*» методом экстрактов [176].

Для оценки цитотоксической активности исследуемых образцов композиционных пленочных материалов был выбран колориметрический тест, основанный на эндоцитозе прижизненного красителя нейтрального красного, находящегося в прямой зависимости от лизосомальной функции живых клеток. Данный метод является стандартным для оценки цитотоксичности различных соединений, и ранее был применен в исследованиях цитотоксичности коммерческого образца мембраны Seprafilm™ (Genzym Corporation, США) [177, 178].

До постановки эксперимента клетки линии 3T3-L1 (получены из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) культивировались в полной питательной среде (DMEM/F-12, 292 мг/л L-глутамин, 50 мг/л гентамицин, 10 % FBS) не менее чем до 3 пассажа.

Для оценки цитотоксической активности исследуемых образцов пленок, после пересева клеток на культуральный флакон T75 и достижения клетками 80–90 % конфлюентности, среду удаляли, клетки промывали 5 мл 1X PBS, в культуральный флакон добавляли 5 мл Трипсин-ЭДТА, и флакон помещали в CO₂-инкубатор на 7 минут. Далее в культуральный флакон вносили 5 мл полной питательной среды (ППС) для нейтрализации трипсина. Суспензию клеток переносили в стерильную пластиковую пробирку объемом 15 мл и осаждали на дно пробирки путем центрифугирования при 184 g в течение 7 минут. Супернатант удаляли, клетки аккуратно ресуспендировали в 1 мл свежей ППС. Затем отбирали аликвоту объемом 10 мкл для подсчета концентрации клеток в суспензии методом микроскопии с использованием камеры Горяева. К суспензии клеток в пробирку объемом 15 мл добавляли ППС для получения суспензии клеток с конечной концентрацией 100–500 тыс. клеток/мл. Суспензию клеток мягко ресуспендировали и разносили по 100 мкл в 60 лунок 96-луночного планшета, все краевые лунки которого заполнены 200 мкл воды. Планшет перемещали в CO₂-

инкубатор на ночь для адгезии клеток. Плотность клеток при рассеве составляла 10 тыс. клеток на лунку планшета.

Параллельно готовили экстракты исследуемых образцов: композиционные пленочные материалы размером 1,5×1,5 см в асептических условиях помещали в предварительно простерилизованный пенициллиновый флакон с 4 мл ППС, и инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °С (100 % экстракт). 50 % и 25 % экстракты получали последовательным двукратным разведением 100 % экстракта ППС.

На следующий день среду в лунках с клетками заменяли на экстракты исследуемых образцов композиционных пленочных материалов (100 мкл) согласно представленной ниже схеме (рисунок 2.1). К контрольным клеткам вносили эквивалентный объём ППС. В качестве неспецифического положительного контроля в соответствующие лунки вносили по 10 мкл 0,1 % раствора детергента Тритон X-100.

После замены ППС в лунках на экстракты планшеты с клетками помещали в CO₂-инкубатор на 24 часа. Схема внесения проб в луночный планшет представлена на рисунке 2.1.

После инкубации экстракты из лунок удаляли, клетки отмывали однократно 200 мкл 1X PBS, и в каждую лунку вносили по 100 мкл ППС с нейтральным красным (40 мкг/мл). Планшеты помещали в термостат на 2 часа при 37 °С. Инкубационную среду с красителем аккуратно удаляли, клетки однократно отмывали 200 мкл 1X PBS, и в каждую лунку вносили по 150 мкл смеси 96 % этанол: вода деионизованная : ледяная уксусная кислота (50:49:1) для экстракции связавшегося красителя. Планшет помещали в планшетный спектрофотометр TecanSunrise, и измеряли оптическую плотность в каждой лунке при длине волны 540 нм и референтной длине волны 650 нм.

Расчет жизнеспособности клеток после инкубации с экстрактами образцов композиционных пленочных материалов выполняли в отношении жизнеспособности клеток в контроле и представлены как процент жизнеспособных клеток. Обработку данных экспериментов *in vitro* проводили с использованием

программных пакетов GraphPad Prism7 (Graph Pad Software, Inc., США) и SPSS 17.0 (IBM, США). Для всех данных применяли описательную статистику. Рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение. На нормальность распределения данные проверяли с использованием теста Шапиро-Уилкса.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B	–	B	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
C	–	B	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
D	–	B	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
E	–	T	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
F	–	T	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
G	–	T	K	K	25	25	50	50	100	100	K	–
H	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: T – лунки с ППС с добавлением 0,1 % Тритон X-100; [–] – лунки с водой без ППС и клеток; B – лунки с ППС без клеток, K – лунки с клетками и 100 мкл ППС; [25, 50, 100 (%)] – лунки с клетками и 100 мкл экстракта исследуемых образцов пленок в ППС

Рисунок 2.1 – Схема внесения проб в 96-луночный планшет для оценки цитотоксической активности образцов КПМ

Оценка цитотоксичности в отношении эритроцитов путём тестирования на гемолиз

Оценка цитотоксичности образцов была проведена в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 10993-4-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью» [179] путем сравнения оптической плотности суспензии вытяжки с кровью с оптической плотностью крови при 100 % гемолизе.

Для определения цитотоксичности в отношении эритроцитов была приготовлена серия экстрактивных вытяжек из исследуемых композиционных плёночных материалов. В предварительно простерилизованные пенициллиновые флаконы вносили по 4 мл стерильного физиологического раствора, помещали образцы исследуемых композиционных плёночных материалов или образца

сравнения площадью [1,5×1,5] см и инкубировали в термостате при 37 °С в течение 24 ч.

Приготовление взвеси эритроцитов осуществляли согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011, который предлагает для обеспечения статистической достоверности результатов использование не менее 5 образцов крови. Кровь пяти здоровых доноров (5 мл) была отобрана в вакуумные пробирки с антикоагулянтом (цитрат) и после выдерживания в течение 2 ч при комнатной температуре центрифугирована при 900 g в течение 15 мин при 4 °С. Надосадочную жидкость отделяли и к осадку добавляли 8 мл 0,9 % раствора хлористого натрия, содержимое аккуратно взбалтывали и центрифугировали при 900 g в течение 10 мин при 4 °С. Надосадочную жидкость отделяли, отмывание эритроцитов повторяли два раза. После отмывания надосадочная жидкость не имела следов гемолиза. Для получения 10 % взвеси эритроцитов 1 мл эритроцитарной массы смешивали с 9 мл 0,9 % раствора хлористого натрия. Полученная взвесь эритроцитов хранилась при температуре 4 °С не более 24 часов.

Контрольные пробы содержали 0,2 мл взвеси эритроцитов и 2 мл 0,9 % раствора хлористого натрия. Пробы со 100 % гемолизом соответственно – 0,2 мл взвеси эритроцитов и 2 мл дистиллированной воды. При этом происходит полное разрушение эритроцитов, что соответствует 100 % гемолизу. Опытные пробы содержали соответственно 0,2 мл взвеси эритроцитов и 2 мл предварительно приготовленных экстрактивных вытяжек исследуемых образцов. Пробы помещали в термостат при 37 °С на 1 час, после чего пробирки с опытными пробами, контрольными пробами и пробами со 100 % гемолизом центрифугировали на центрифуге Hermle Z 383 K в течение 20 мин при частоте вращения 6000 об/мин. Надосадочную жидкость отделяли для измерения оптической плотности на спектрофотометре СФ-2000 (Россия).

Согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011, оптическая плотность контрольных проб (10 % эритроцитарная взвесь с 0,9 % раствором хлористого натрия) не должна превышать 0,03 оптические единицы, а оптическая плотность проб со 100 % гемолизом должна быть не менее 0,8 и не более 1,0 оптических единиц.

Полученные взвеси эритроцитов от всех пяти добровольцев соответствовали этим требованиям и оптические плотности контрольных проб составили 0,0082, 0,0095, 0,0088, 0,0063 и 0,0097 оптических единиц. Оптические плотности проб со 100 % гемолизом соответствовали 0,9722, 0,9351, 0,9760, 0,8974, 0,9026 оптических единиц соответственно, что позволило использовать полученные взвеси эритроцитов для оценки гемолитического действия исследуемых образцов композиционных плёночных материалов. Для каждого образца проводили по 3 измерения. Образец считался выдержавшим испытание, если гемолиз во всех трёх пробах менее 2 %.

Исследования адгезии макрофагов к поверхности плёнок

В 24-х луночные культуральные планшеты помещали полностью закрывающие собой поверхность дна лунки образцы исследуемых плёнок или образца сравнения. В лунки планшетов была добавлена среда DMEM/F-12, содержащая 10 % фетальной бычьей сыворотки и 10 мкг/мл гентамицина, планшеты были оставлены на 3 мин для набухания композиционных пленочных материалов, после чего остатки среды были отобраны. Затем в лунки была добавлена суспензия макрофагов линии RAW 264.7 в полной питательной среде DMEM/F-12 из расчета 50×10^3 клеток на 1 см^2 поверхности исследуемых композиционных пленочных материалов.

Планшеты инкубировали при 37°C в течение 24 ч в атмосфере 5 % CO_2 . Затем неадгезированные клетки были отмыты ресуспендированием клеточной суспензии. Адгезированные на поверхности композиционных пленочных материалов клетки были зафиксированы 2,5 % глутаровым альдегидом в течение 30 мин и окрашены флуоресцентными красителями Phalloidin-Atto-488 (для окраски цитоскелета) и для окраски ядра – 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI).

Количество адгезированных на поверхности композиционных пленочных материалов клеток в поле зрения микроскопа было подсчитано с использованием флуоресцентного микроскопа Leica DMi8 [180]. Для каждого образца композиционных пленочных материалов и образца сравнения эксперименты были

выполнены в трёх повторениях, и количество адгезированных клеток в каждом эксперименте подсчитано в трех полях зрения.

Определение адгезии белков сыворотки крови к поверхности исследуемых плёнок

После получения согласия кровь здоровых доноров была отобрана в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт, и после выдерживания в течение 2 ч при комнатной температуре, центрифугирована 600 g в течение 15 мин при 4 °C.

Полученная сыворотка была разбавлена в 10 раз 0,9 % NaCl и в каждом образце сыворотки крови была измерена концентрация белка спектрофотометрическим методом с использованием красителя кумасси G-250 (метод Бредфорда) [181]. Калибровочную кривую строили с использованием бычьего сывороточного альбумина (BSA) в качестве стандарта (рисунок 2.2).

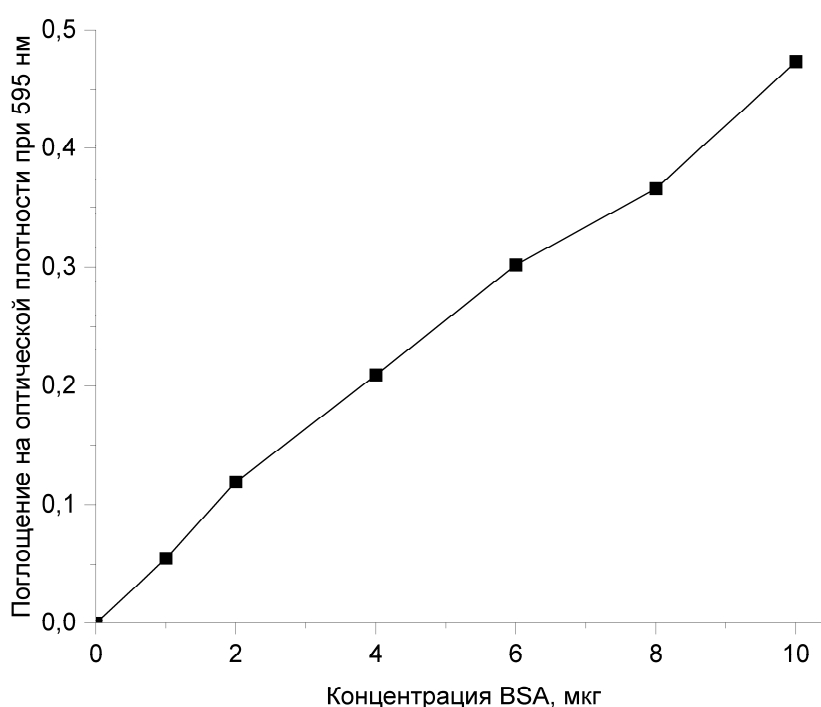


Рисунок 2.2 – Калибровочная кривая для определения концентрации белка

Образцы исследуемых композиционных плёночных материалов помещали в культуральные 24 луночные планшеты. Поверхность КППМ при этом составляла 1,9 см². В лунки добавляли 300 мкл 0,9 % NaCl и оставляли на 3 мин для набухания

композиционных пленочных материалов, после чего остатки 0,9 % NaCl отбирали. Затем в каждую лунку была добавлена разбавленная в 10 раз сыворотка крови, и исследуемые КПМ инкубировали в термостате в течение 2-х часов при 37 °С. После инкубации из лунок отбиралась сыворотка и в ней измеряли концентрацию неадсорбированных белков спектрофотометрическим методом

Процент адсорбированного плёнками белка был вычислен по разнице между общим содержанием белков в сыворотке и количеством неадсорбированных белков после инкубации с плёнками.

Оценка биodeградации КПМ

Биоразлагаемость (биodeградацию) экспериментальных образцов исследуемых плёнок определяли согласно ГОСТ ISO 10993-13-2011 [182]. Для проведения испытания отбирали не менее трёх образцов каждого вида пленочного материала. При этом образцы взвешивали с точностью до 0,1 мг. Каждый образец помещали в полипропиленовую пробирку, таким образом, чтобы он не касался стенок пробирки. Для этого его подвешивали на неокрашенной нейлоновой нити толщиной не более 0,1 мм. В качестве среды для биоразлагаемости использовали раствор Хенкса в количестве, необходимом для того, чтобы отношение массы исследуемого образца к объёму раствора составляло 1:50. Пробирки заполняли так, чтобы образец пленочного материала был полностью погружен в раствор, и помещали в термостат с температурой $37 \pm 0,5$ °С. О биоразлагаемости судили по увеличению сухого остатка и вязкости раствора. В качестве контроля служил раствор Хенкса без пленочного материала. Результаты фиксировали на 2, 5, 7, 15 и 30 сутки. О результате биоразлагаемости судили по величине сухого остатка и вязкости раствора.

Определение антибактериальной активности КПМ

Для изучения влияния образцов на грамположительную и грамотрицательную микрофлору в качестве тест-объектов использованы бактерии

Стафилококк золотистый (*Staphylococcus aureus*) и Кишечная палочка (*Escherichia coli*) ATCC 25922 (American Type Culture Collection).

Поскольку антибактериальная активность модификатора – продукта конденсации гликольбурила и глиоксалевой кислоты – ранее не изучалась, эксперимент проводился в два этапа. В рамках первого этапа проводилось изучение антибактериальной активности самих соединений, используемых в модификации образцов с помощью диско-диффузионного метода. На втором этапе непосредственная антибактериальная активность пленок по сравнению с контрольным образцом с помощью диско-диффузионного метода.

Жидкая среда для культивирования *Escherichia coli* – стандартная для данного тест объекта – среда LB, содержащая, г/л: пептон – 10, дрожжевой экстракт – 5, хлорид натрия – 10. Инкубирование в термостате в колбах Эрленмейера на 250 мл, со 100 мл среды LB при температуре 37 °С.

Жидкая среда для культивирования *Staphylococcus aureus* – стандартная для данного тест объекта – ГРМ-бульон, содержащий, г/л: гидролизат рыбной муки – 8, пептон мясной – 8, хлорид натрия – 4. Инкубирование в термостате в колбах Эрленмейера на 250 мл, со 100 мл среды при температуре 37 °С.

Твердая среда для посева *Staphylococcus aureus* – стандартная для данного тест объекта – стандартная для данного тест объекта в авторской модификации – яичный ГРМ-агар, содержащий, г/л: гидролизат рыбной муки – 8, пептон мясной – 8, хлорид натрия – 4, раствор яичного желтка – 200 мл, агар бактериологический – 1,5–2 % от объёма. Инкубирование в термостате при температуре 37 °С.

Твердая среда для посева *Escherichia coli* – стандартная для данного тест объекта – среда LB, содержащая, г/л: пептон – 10, дрожжевой экстракт – 5, хлорид натрия – 10, агар бактериологический – 1,5–2 % от объёма. Инкубирование в термостате при температуре 37 °С.

Подготовка образцов:

1. Каждый образец представлял собой полимерную пленку, изготовленную методом испарения растворителя. Каждый образец имел квадратную форму с

длиной сторон 10 ± 1 мм и толщиной 0,05 мм. Контрольный образец имел аналогичную форму и размеры.

2. Эксперимент проведен в 1 повторности (1 образец – 1 пробирка) с каждым образцом.

3. Стерилизация образцов осуществлялась методом ультрафиолетового облучения каждой стороны в парах хлорной извести в течение 40 минут в стерильных условиях.

4. Стерилизация питательных сред для определения диаметров зон подавления (1 атм. и 120 °C в течение 30 мин) с последующим разливом в чашки Петри в стерильных условиях.

Ход эксперимента, этап I:

1. Выращивание маточной культуры бактерий. Спустя 24 часа проведен высев на плотные среды для установления исходной численности бактерий и контроля чистоты маточной культуры.

2. На каждую чашку Петри с 15 мл соответствующей плотной питательной среды осуществлялся посев штамма *S. aureus* или *E. coli* методом газона (0,1 мл суспензии клеток в концентрации $(1 \dots 10^6)$ клеток/мл) из чистой культуры. Затем в центр чашки с помощью стерильного пинцета помещался образец в виде квадрата.

3. Инкубирование осуществлялось при температуре 37 °C в течение 24 часов.

4. После инкубации измерялась зона подавления роста бактерий с точностью до 0,1 мм. Зона ингибирования роста измерялась через 24 часа после посева. Чем больше зона ингибирования роста бактерий, тем выше антибактериальная активность соединения. Зоной ингибирования роста бактерий считалась зона полного подавления роста колоний. Однако при этом игнорировались единичные и очень мелкие колонии бактерий в зоне подавления.

Ход эксперимента, этап II:

1. Выращивание маточной культуры бактерий. Спустя 24 часа проведен высев на плотные среды для установления исходной численности бактерий и контроля чистоты маточной культуры.

2. Из чистой суточной культуры приготовлен 1 млрд взвеси в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. В пробирки внесли 5 мл стерильной жидкой питательной среды. Затем в каждую пробирку помещали предварительно простерилизованный образец исследуемых плёнок.

3. В каждую пробирку с образцом добавляли 10 тысяч микробных клеток. В качестве контроля использовалась аналогично засеянная пробирка с 5 мл стерильной питательной среды без образцов.

4. Инкубирование осуществлялось в течение 24 часов при температуре 37 °С.

5. Спустя 24 часа проводился высев образцов на плотные питательные среды. С каждой пробирки проводился посев из 4 разведений на 5 чашек Петри с плотной питательной средой. В контрольном образце проводился высев из 4, 5 и 6 разведений, из опытных вариантов – из 0, 3, 4, 5 и 6 разведения.

6. Чашки инкубировались в термостате течение 48 часов при температуре 37 °С.

7. Спустя 48 часов проводился учет количества выросших бактериальных колоний на плотной питательной среде в чашках Петри.

8. После этого осуществлялся расчет количества колонии образующих единиц (КОЕ) в 1 мл культуры в контроле и с образцами, рассчитаны доверительные интервалы для 95 % уровня значимости, произведен расчет статистической значимости различий численностей бактерий в разных вариантах эксперимента от контроля.

Определение противовоспалительных свойств КПМ

Микротомию выполняли с помощью санного микротомы НМ 430. Для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей гематоксилина и эозина. Окрашивание гистологических срезов проводили в аппарате Varistain™

Gemini. Морфологическое исследование выполняли на световом микроскопе фирмы «Axioscope A1». Фотографирование гистологических окрашенных микропрепаратов проводили с использованием цифровой камеры AxioCam MRc5 с программой компьютерной обработки изображений AxioVision 4.6.3.

Качественный состав воспалительного инфильтрата и степень выраженности воспалительной инфильтрации оценивали полуколичественным методом в баллах (1 балл – нет или слабовыраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная).

Определение антиоксидантных свойств КПМ

Антиоксидантная активность плёнок оценивали двумя независимыми методами:

а) по способности пленок взаимодействовать со стабильным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ);

б) по снижению концентрации катион-радикала ABTS (диаммониевая соль 2,2'-азино-ди-(3-этилбензтиазолинсульфоновой кислоты) в реакционной среде в присутствии композиционных пленочных материалов.

а) антиоксидантная активность плёнок в отношении радикала ДФПГ

ДФПГ радикал в растворе имеет максимум поглощения при 517 нм. В присутствии антиоксидантов 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил восстанавливается с утратой специфической окраски [183]. Обесцвечивание раствора ДФПГ служило показателем его восстановления и способности образцов композиционных пленочных материалов акцептировать радикал. Контрольная проба включала в себя 1,8 мл 96 % этанола и 0,2 мл 1 мМ спиртового раствора ДФПГ. Опытные пробы помимо этих компонентов содержали исследуемые образцы плёнок размером 1,5×1,5 см. Пробы выдерживали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего измеряли оптическую плотность при 517 нм. Антиоксидантную активность оценивали по снижению концентрации радикала ДФПГ к исходному значению в модельной системе в процентах.

б) Антиоксидантная активность в отношении анион-радикала ABTS

Антиоксидантную активность плёнок определяли спектрофотометрически по снижению концентрации катион-радикала ABTS в реакционной среде. Механизм реакции модельного катион-радикала ABTS сочетает отдачу атома водорода и перенос электрона [184].

ABTS радикал формировали в растворе под действием пероксодисульфата калия. Для этого готовился стоковый раствор ABTS. Навеска ABTS массой ($11 \pm 0,1$) мг помещалась в пробирку типа «Эппендорф» и растворялась в 900 мкл дистиллированной воды. Навеска пероксодисульфата калия массой ($20 \pm 0,1$) мг была растворена в 1 мл дистиллированной воды. К 900 мкл раствора ABTS добавляли 100 мкл раствора пероксодисульфата калия (стоковый раствор).

Для приготовления рабочего раствора стоковый раствор катион-радикала ABTS разводили в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) до достижения оптической плотности $0,70 \pm 0,02$ при 734 нм и длине оптического пути 1 см. Рабочий раствор катион-радикала ABTS хранению не подлежит и был приготовлен непосредственно перед использованием.

Для построения калибровочной кривой использовали 400 мкМ раствор водорастворимого аналога токоферола – тролокса, из которого была приготовлена серия разведений. Поскольку растворы тролокса хранению не подлежат, их подготовка проводилась непосредственно перед использованием. Калибровочная кривая представлена на рисунке 2.3.

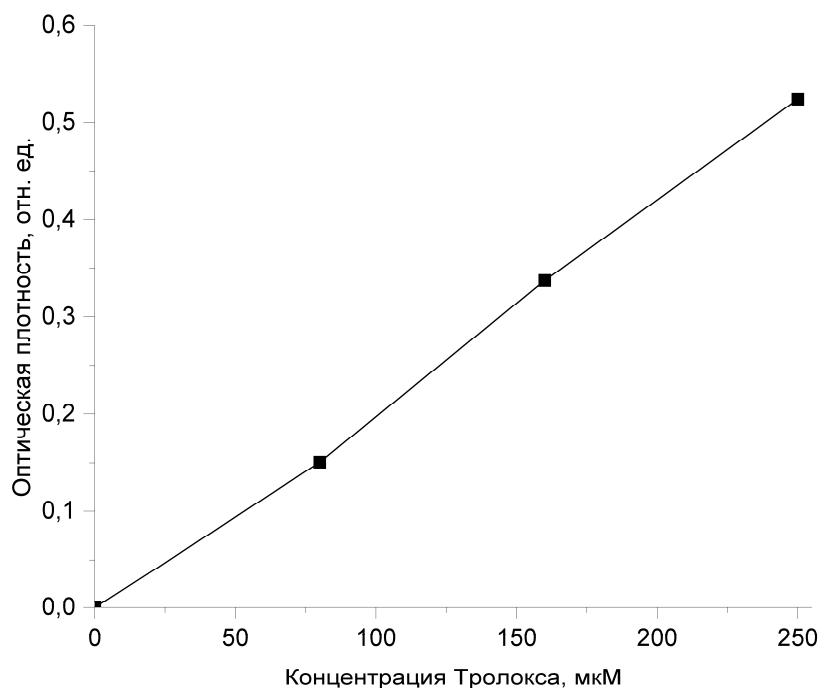


Рисунок 2.3 – Калибровочная кривая по поглощению водорастворимого аналога токоферола – тролокса

2.3.7 Методы исследования физико-механических и химических свойств продуктов конденсации гликольбурила и глиоксалевой кислоты

Методика грануляции и запрессовки таблеток с использованием продуктов конденсации гликольбурила и глиоксалевой кислоты в качестве дезинтегратора

Процесс получения гранулята «Лизиноприл» проводили согласно технологической инструкции ТИ-183-61г-21 «Лизиноприл Органика таблетки 5 мг. Получение гранулята на установке FBG 200/4000».

Для обеспечения однородности дозирования вручную смешивали субстанцию лизиноприла и крахмал кукурузный в течение 10 минут. В предварительно прогретую до температуры 45–50 °С рабочую ёмкость установки «Уни-Глатт» загружали просеянные лактозу, смесь лизиноприла с крахмалом кукурузным, кальция гидрофосфата дигидрат (эмкопресс) и перемешивали в кипящем слое 10 минут. Полученную смесь увлажняли раствором ГУГК 10 % (масс.) или раствором Повидона К-25 10 % (масс.). Полученную массу высушивали при температуре 45–50 °С до массовой доли воды 0,5–3,0 %. Классифицировали

через металлическую сетку с размером отверстий 1,0–1,5 мм. Опудривали стеаратом кальция стеаратом и тальком в течение двух минут.

Таблетирование таблеточной массы осуществляли на роторном прессе РТМ-12. Диаметр таблеток $7\pm 0,2$ мм, средняя масса – 180 мг (варьировалась от 167 мг до 194 мг).

Процесс получения гранулята «Венлафаксин» проводили согласно технологической инструкции ТИ-187-67г-18 «Венлафаксин Органика таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 37,5 мг и 75 мг. Получали гранулят в установке FBG 200/4000.

В нагретую до 45–50 °С рабочую ёмкость лабораторной установки псевдоожиженного слоя «Уни-Глатт» загружали отвешенное количество просеянных исходных компонентов: венлафаксина гидрохлорид, целлюлозу микрокристаллическую, лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия. Порошковую массу перемешивали в кипящем слое в течение 10 минут.

Полученную смесь увлажняли 5 % (масс.) раствором Повидона К-17. Полученную массу сушили при температуре 45–50 °С до массовой доли воды 2,0–3,0 %. Классифицировали через металлическую сетку с размером частиц 1,5–2,0 мм. Опудривали магния стеаратом в течение 2 минут. Массовая доля воды в опудренном грануляте должна составлять 2,0–3,0 %.

Таблетирование проводили на роторной таблеточной машине РТМ-12. Для дозировки 37,5 мг диаметр таблетки составлял $8,0\pm 0,2$ мм, средняя масса таблетки-ядра – 150,0 мг с пределами отклонений от 139 мг до 161 мг. Для дозировки 75 мг диаметр таблетки составлял $10,0\pm 0,3$ мм, средняя масса таблетки-ядра – 300,0 мг с пределами отклонений от 285 мг до 315 мг.

В лабораторный дражировочный котел загружали таблетки-ядра венлафаксина. Обкатывали таблетки-ядра в течение 3–5 минут при скорости вращения котла 45 об/мин. Выгружали таблетки-ядра в ёмкость, обеспыливали, отделяли таблетки со сколами и нарушенной поверхностью. Качество обкатки оценивали визуально.

В чистый котел загружали обеспыленные кондиционные таблетки-ядра венлафаксина, прогревали без вращения котла при периодическом переворачивании таблеток до температуры в слое 42–45 °С. Нанесение пленочной оболочки проводили через установленную на расстоянии 10–12 см до поверхности таблеток форсунку.

Нанесение пленкообразующей суспензии проводили:

- для дозировки 37,5 мг до достижения массы таблеток 155 мг с отклонениями от средней массы от 143 мг до 167 мг;
- для дозировки 75 мг до достижения средней массы таблеток 310 мг с отклонениями от средней массы от 295 мг до 326 мг.

Прирост массы таблетки при нанесении оболочки составил 3 % от массы ядра таблетки.

Вращение котла продолжали при скорости 5–8 об/мин в течение 5–10 мин, проводя их обкатку и самоохладение. Выгружали таблетки в ёмкость. Выдержку проводили при комнатной температуре 23–25 °С в течение 1 часа.

Оценка профилей высвобождения лекарственных средств

Оценка профилей высвобождения лекарственных средств проводилась в виде теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) на основании следующих нормативных документов:

1. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [185];
2. ОФС. 1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» [186];
3. ГОСТ Р 57679–2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов» [187];
4. «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (Решение № 85 ЕАЭС), приложение № 5 «Тест сравнительной кинетики растворения и сопоставимость профилей растворения» [188];

5. НД производителя (АО «Органика») «Венлафаксин Органика. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 37,5 мг и 75 мг».

Растворение проводилось в аппарате II типа «Лопастная мешалка», согласно ОФС 1.4.2.0014.15. Конструкционно аппарат представлял собой термостатируемый реактор закрытого типа с верхнеприводной мешалкой. Скорость вращения мешалки составляла 100 об./мин, температура процесса $37 \pm 0,5$ °С. В реактор заливали 900 мл воды, загружали 1 таблетку и перемешивали в течение 30 минут, отбирая пробы на анализ на 5, 10, 15 и 30 минутах.

Испытания проводили на шести таблетках для референсного препарата и на четырёх таблетках для исследуемого. Сопоставимость профилей растворения референсного и исследуемого препаратов оценивали, исходя из фактора подобия f_2 , который рассчитывали по формуле 2.3:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (\bar{R}_t - \bar{T}_t)^2}{n}}} \right], \quad (2.3)$$

где n – число временных точек,

$\bar{R}_t$ – среднее количество растворившегося на момент времени t (после начала исследования) лекарственного вещества из референсного препарата, %,

$\bar{T}_t$ – среднее количество растворившегося на момент времени t (после начала исследования) лекарственного вещества из препарата сравнения, %.

Статистическую обработку результатов испытаний проводили с помощью программы MS Excel, путем расчета среднего значения количества ДВ, высвободившегося в среду растворения и относительного стандартного отклонения (RSD, %). Достоверность результатов оценивали по величине RSD, результат которого не должен превышать 20 % для первой временной точки и 10 %

– для остальных временных точек. Эквивалентными профили признаются в случае, когда величина f_2 принимает значение в диапазоне 50–100.

2.3.8 Методики анализа агрохимических показателей при использовании гликольурила в качестве удобрения

В качестве объектов исследований были выбраны различные сельскохозяйственные культуры, выращиваемые в коллекциях Сибирского ботанического сада (таблица 2.1):

- пшеница яровая *Triticum aestivum* L. var. *lutescens* сорт Новосибирская-29;
- рапс яровой *Brassica napus* L. Сорт Радикал;
- амарант багряный *Amaranthus cruentus* L. Сорт Чергинский;
- томат культурный *Lycopersicon esculentum* Mill. сорт Солнечный,
- земляника *Fragaria Ananassa* Duch.;
- жимолость *Lonicera Caeruleae* Rehd отборная форма Сибирского ботанического сада.

Таблица 2.1 – Международные обязательные условия для определения всхожести семян

Культура	Условия проращивания				Срок определения, сут.	
	Ложе	Температура, °С		Освещённость	Энергия прорастания	Всхожесть
		Постоянная	Переменная			
Пшеница яровая	НП МБ Р МБ	20	–	Т	3	7
Рапс яровой	НБ	20	20–30	Т	3	7
Амарант багряный	НБ МБ	20	20–30	Т, С	3	5
Томат культурный	МБ НБ	–	20–30	Т	5	10
Примечание: НП – на песке, МБ – между бумагой, Р – в рулонах, НБ – на бумаге, Т – темнота, С – свет						

Лабораторные опыты проводились в лаборатории интродукции сельскохозяйственных растений СибБС ТГУ. Оценка лабораторных тест-растений

к воздействию нового вида азотного удобрения – гликольурила – состояла из исследования всхожести семян и энергии прорастания [189]. В зависимости от видовых особенностей растений сроки биотестирования находятся в интервале 5–10 дней.

Методика определения всхожести семян

Для определения всхожести семян отсчитывают четыре пробы по 100 семян в каждой. Семена раскладывают на двух слоях увлажненной бумаги в чашках Петри и помещают в термостат. Проращивают семена в условиях, предусмотренных ГОСТом для каждой культуры (таблица 2.1). Состояние увлажнённости проверяют ежедневно и, при необходимости, смачивают бумагу дистиллированной водой комнатной температуры, не допуская переувлажнения. К всхожим относят семена имеющие: хорошо развитые корешки (или главный зародышевый корешок), имеющие здоровый вид; хорошо развитые и неповрежденные подсемядольное колено (гипокотиль) и подсемядольное колено (эпикотиль) с нормальной верхушечной почечкой; две семядоли – у двудольных; первичные листочки, занимающие не менее половины длины coleoptilya – у злаковых.

Определение энергии прорастания

Энергия прорастания (скорость прорастания) означает долю (%) проросших семян за короткий срок. При подсчете данного параметра каждый день подсчитывают проросшие семена и умножают их количество на число дней, которые требовались для прорастания. Результат делится на общую сумму проросших семян. Кроме того, энергию прорастания подсчитывают в процентах проросших семян в определенные сроки, представленные для каждой исследуемой культуры.

Оценка чувствительности проростков к гликольурилу

Для оценки воздействия гликольурила на проросшие семена применяли модифицированный метод «Биотеста на проращивание семян», согласно методическим рекомендациям по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве [190].

Фенологические наблюдения

За время вегетации (от всходов до уборки) вели наблюдения за ходом развития и ростом растений, фиксируя определенные фазы и некоторые их признаки и свойства. Фенологические наблюдения проводили систематически по повторениям. Основные фазы пшеницы: всходы, кущение, колошение, выход в трубку, созревание. За дату начала фазы принимали наступление её у 10÷15 % растений на всей делянке, а полную фазу отмечали при наступлении её не менее чем у 75 % растений. Фенологические наблюдения за плодовыми и ягодными растениями проводили по общепринятым программам и методикам [191].

Методики физиолого-биохимических исследований

Определение чистой продуктивности фотосинтеза

Чистую продуктивность фотосинтеза определяли путем деления привеса биомассы урожая за определенный промежуток времени. Определяли сырую массу, сухую массу и суммарную площадь листьев на всем растении. Площадь листовой пластинки определяли либо весовым методом, либо по линейным размерам листа, умноженным на расчетный коэффициент (для пшеницы 0,67). Чистую продуктивность фотосинтеза рассчитывали по формуле Кидда [192] (2.4):

$$\text{ЧПФ} = \frac{m_2 - m_1}{(S_1 + S_2) \cdot t}, \quad (2.4)$$

где m_1 и m_2 – масса листьев на первом и втором сроках учёта, соответственно;

S_1 и S_2 – суммарная площадь листьев на первом и втором сроках учёта, соответственно;

t – промежуток между сроками учёта показателей в днях.

Определение интенсивности фотосинтеза и транспирации

Для измерения интенсивности фотосинтеза и транспирации использовали портативный инфракрасный газоанализатор (модель Li-6400, LI-COR, Inc., Lincoln, Nebraska, USA) с открытой системой. Все измерения проводили с 10:00 до 14:00 часов в сухую погоду.

Методика определения содержания гетеротрофных бактерий

Численность естественной почвенной микрофлоры изучали на примере гетеротрофных бактерий, растущих на мясопептонном агаре (МПА). Динамику численности гетеротрофных бактерий определяли на протяжении всего эксперимента через определенные сутки. После тщательного перемешивания почвы образцы отбирали в стерильные пробирки стерильным шпателем. Пробы отбирали в 5–7 разных местах, объединяли в одну, навески анализировали сразу после отбора проб. Навески по 10 г растирали в специальных фарфоровых ступках и переносили в колбу со 100 мл стерильного физиологического раствора. Для десорбции микрофлоры с поверхности почвы в колбу добавляли несколько капель Tween 80 (ПАВ). Содержимое колбы перемешивали на магнитной мешалке в течение 10 минут. После десятиминутного отстаивания микрофлору выделяли посевом кратных разведений на агаризованные селективные среды в пяти повторениях. Разведения готовили, разбавляя образцы почвы физиологическим раствором в 10^2 , 10^3 , 10^4 и т.д. раз. Засеянные чашки термостатировали 5–7 суток при $30 \div 35$ °С. После термостатирования проводили подсчет числа колоний. Количество клеток пересчитывали на грамм сухой почвы с учетом влажности [193].

Методика определения каталазной активности почвы

Активность каталазы определяли газометрическим методом по А.Ш. Галстяну, основанным на измерении скорости разложения перекиси водорода при её взаимодействии с почвой, по объёму выделившегося кислорода. Ход анализа. Навеску просеянной почвы (1 г) вносили в толстостенную колбу ёмкостью 100 мл, добавляли 0,5 г CaCO_3 . Затем на дно ставили стаканчик с 5 мл раствора перекиси водорода (3 % масс.). Навеску почвы смачивали дистиллированной водой (4 мл). Колбу плотно закрывали каучуковой пробкой, имеющей трубку, соединенную толстостенным каучуком через тройник, снабженный краном с бюреткой. Последняя сообщается с грушей, при этом бюретка и груша заполнены водой. Уровень воды в бюретке и груше уравнивали и последнюю закрепляли на определенной высоте. Затем закрывали кран, тем самым устраняя сообщение прибора с внешней средой. Следили, чтобы уровень воды в бюретке оставался неподвижным, что свидетельствовало о достижении температурного равновесия между температурой прибора и комнаты. Начало опыта отмечали по секундомеру в тот момент, когда сосудик с перекисью водорода опрокидывали и вслед за этим встряхивали содержимое колбы. Взбалтывание смеси продолжали во время всего опыта, не касаясь непосредственно колбы руками. Отмечали уровень воды в бюретке при вытеснении кислородом. Количество выделившегося молекулярного кислорода учитывали в течение 1 мин при температуре $18 \div 20$ °С. Активность каталазы выражали в количестве кислорода (в миллилитрах), выделившегося на 1 грамм почвы [194].

Методики определения химического состава зеленой массы пшеницы

Химический состав зеленой массы пшеницы определяли в фазу молочной спелости по всем вариантам опыта с гликольурилом по следующим показателям: массовая доля: сухого вещества [195], азота и протеина [196], клетчатки [197], сахара [198], кальция [199], фосфора [200], каротина [201] и калия [202].

Методики определения агрохимических показателей почвы

Агрохимическую оценку почв в опыте определяли последующим показателям: рН солевой вытяжки [203], гидролитическая кислотность [204], массовая доля подвижного фосфора и подвижного калия [205], органического вещества [206], нитратного азота [207], аммиачного азота [208], обменного кальция и магния [209].

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Синтез гликольурила и его замещённых производных

3.1.1 Разработка технологии получения гликольурила

В литературном обзоре данной работы показано, что наиболее удобным и технологичным способом получения гликольурила является конденсация 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной. Таким образом можно получать самые разнообразные гликольурилы, содержащие заместители как у атомов азота, так и у мостиковых углеродных атомов.

Ранее нами показано, что гликольурил **1a** с достаточно высоким выходом получается при конденсации мочевины **3a** с глиоксалем **5a** с использованием сернокислого катализатора при кипячении [210].

В нашем исследовании мы впервые получили гликольурил **1a**, используя конденсацию мочевины **3a** и глиоксала **5a** в водной среде с использованием ОЭДФ в качестве катализатора [211] (рисунок 3.1.1). Исследования показали, что при использовании ОЭДФ реакция завершается за 40 минут, обеспечивая количественный выход гликольурила **1a**. В процессе изучения реакции мы определили оптимальные соотношения реагентов и продолжительность реакции (таблица 3.1).

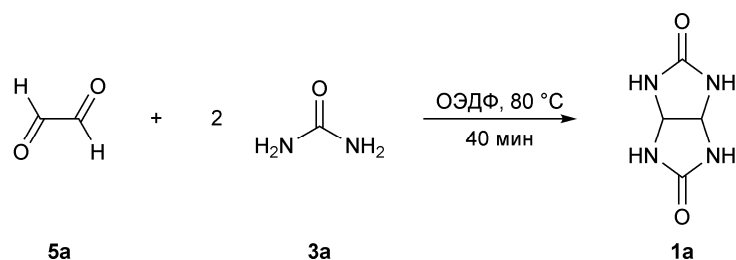


Рисунок 3.1.1 – Схема синтеза соединения **1a**

В ходе нашего исследования было установлено, что максимальный выход гликольурила **1a**, близкий к количественному, достигается при эквимольном соотношении мочевины **3a** и ОЭДФ [211] (таблица 3.1.1). Очевидно, указанное мольное соотношение реагентов является оптимальным.

Таблица 3.1.1 – Оценка влияния мольного соотношения мочевины **3a** к ОЭДФ на выход гликольурила **1a**

Время, мин	Выход гликольурила 1a при различном соотношении мочевины 3a и ОЭДФ, %			
	1:0,25	1:0,5	1:1	1:2
10	35	44	61	66
120	79	87	99	97

Уже через 40 минут после начала реакции при использовании эквимольного соотношения ОЭДФ и мочевины **3a** продукт **1a** получается с выходом 99 %, а в случае выдержки реакционной смеси гликольурил **1a** получен с количественным выходом – 100 %. Нами впервые определено, что увеличение времени выдержки реакционной массы синтеза гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ до 120 минут и более влечёт за собой снижение выхода продукта **1a** (таблица 3.1.1).

В работе [212] изучен процесс синтеза гликольурила **1a** в присутствии P_4O_{10} в качестве катализатора, выход достиг 70 %. Авторами указано, что максимальный выход получается при растворении P_4O_{10} в водном растворе глиоксала с последующим добавлением мочевины. Однако, использование в качестве катализатора 85 % масс. фосфорной кислоты в четырёхкратном избытке по отношению к глиоксалу позволило получить гликольурил **1a** с выходом, не превышающим 45–55 %. В работе [212] это объясняется тем, что P_4O_{10} при взаимодействии с глиоксалем **5a** может образовывать более стабильный циклический пентакоординированный интермедиат, в отличие от менее стабильного ациклического промежуточного соединения, которое образуется при добавлении фосфорной кислоты к глиоксалу **5a**.

В изложенном авторами [212] механизме, процесс начинается с гидратации глиоксала **5a**. Затем глиоксаль **5a** подвергается фосфорилированию при помощи P_4O_{10} , что ведёт к формированию циклического фосфатного интермедиата с пятью координационными связями. Указанный интермедиат по окончании реакции распадается, поскольку авторы [212] регистрировали химический сдвиг P_4O_{10} ($\delta =$

–23 м. д.) в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси. Стоит отметить, что образование циклического пятикоординированного фосфатного интермедиата в указанной работе спектрально не подтверждено.

Похожий механизм предложен авторами работы [213], в которой исследован синтез гликольурилов с использованием фосфата мочевины (рисунок 3.1.2). Синтез проводили с использованием полуторакратного мольного избытка фосфата мочевины в водном растворе при 60 °С, выход составил 71,7 %, чистота получаемого продукта **1a** не указана. При этом авторы [213] показали, что увеличение температуры и/или времени синтеза не привело к повышению выхода гликольурила **1a**, а лишь способствовало загрязнению его примесями, среди которых указан гидантоин **72a**.

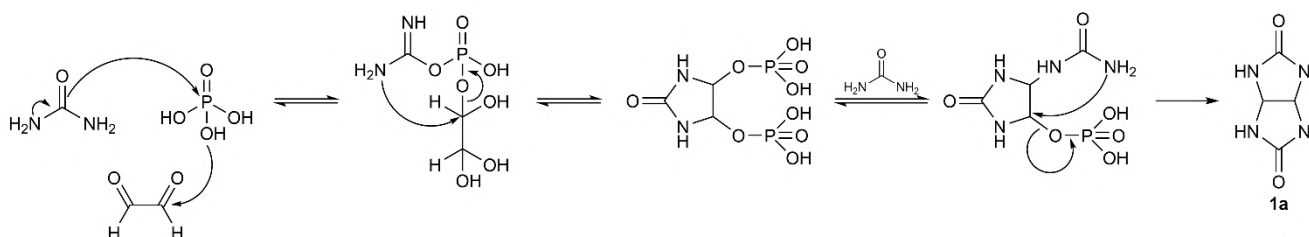


Рисунок 3.1.2 – Механизм образования соединения **1a**, согласно [213]

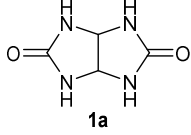
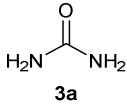
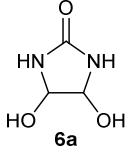
В сравнении с результатами, представленными в работах [212, 213], мы продемонстрировали, что применение ОЭДФ позволило получить гликольурил **1a** с количественным выходом (99–100 %). При этом ациклическое строение промежуточного соединения не влияет на высокий выход. Нами также осуществлён синтез гликольурила **1a** с использованием 85 % масс. H_3PO_4 , однако выход продукта **1a** не превысил 40 %. Невысокий выход гликольурила **1a** в указанном случае связан с сильным осмолением реакционной смеси в ходе синтеза.

Ещё одним очевидным преимуществом использования ОЭДФ является её стабильность в водном растворе как при кипячении в течение недели, так и при выдержке в течение 30 дней, согласно данным ЯМР. В противоположность этому P_4O_{10} в водном растворе, особенно при повышенных температурах, склонен к превращению в фосфорную кислоту.

При изучении реакции синтеза гликольурила **1a** в реакционной смеси были выявлены побочные продукты — 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он (ДГИ) **6a** и гидантоин **72a**. Для анализа возможного пути получения гликольурила **1a** мы зарегистрировали и изучили химические сдвиги промежуточных продуктов и вышеуказанных примесей [214] (таблица 3.1.2).

Анализ химических сдвигов амидных протонов в мочеvine **3a** (5.93 м. д.), ДГИ **6a** (6.98 м. д.) и гликольуриле **1a** (7.16 м. д.), позволяет уверенно различать их в спектрах ЯМР [214]. Когда происходит моноциклизация 1 моля мочевины **3a** до ДГИ **6a**, химический сдвиг протонов NH-групп перемещается до 6.98 м. д., а последующая бициклизация вызывает сдвиг сигнала в область слабого поля до 7.16 м. д.

Таблица 3.1.2 – Сопоставление химических сдвигов в спектрах ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C ЯМР мочевины **3a**, ДГИ **6a** и гликольурила **1a**

Вещество	^1H ЯМР, м. д.			^{13}C ЯМР, м. д.	
	CH–CH	NH	OH	CH–CH	C=O
 1a	5.24 (с. 2H)	7.16 (с. 4H)	–	64.6	160.3
 3a	–	5.93 (с. 2H)	–	–	161.5
 6a	4.48 (д. 2H)	6.98 (с. 2H)	5.76 (д. 2H)	84.3	160.9

Сдвиги метиновых протонов в спектре ДГИ **6a** смещены на 0.76 м. д. в сильное поле по сравнению с аналогичными протонами в спектре гликольурила **1a**, и они резонируют как дублет. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал метиновых атомов углерода смещён в слабое поле, проявляясь при 84.3 м. д. для ДГИ **6a**, тогда как для гликольурила **1a** соответствующий химический сдвиг составляет 64.6 м. д.

Химические сдвиги карбонильных групп для всех рассматриваемых структур близки, но наиболее заметное смещение в слабое поле наблюдается у мочевины **3a**.

Эти данные позволяют точно идентифицировать и различать различные структуры в спектрах ЯМР.

Исследование каталитической активности ОЭДФ при синтезе гликольбурила **1a** осуществлялось посредством ступенчатого введения реагентов с последующим контролем кинетики процесса методами ЯМР-спектроскопии. Согласно литературным данным [215], в водной среде глиоксаль **5a** образует ряд гидратированных форм, однако их структурные особенности и уровень ассоциации молекул требуют дополнительного экспериментального уточнения. Предполагается, что гидраты с меньшей степенью гидратации характеризуются бисгемдиольной конфигурацией **5a'**, что подтверждается спектральными данными (рисунок 3.1.4).

Впервые нами было установлено [211], что при добавлении ОЭДФ к глиоксалу **5a'** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C исследуемой смеси появляются новые сигналы, отличные от сигналов исходных веществ: химический сдвиг на 4.47 м. д. в спектре ^1H (см. рисунок 3.1.4, **A**) и химические сдвиги на 165.61 и 176.59 м. д. в спектре ^{13}C (см. рисунок 3.1.4, **B**), которые исчезают по мере протекания реакции. Можно предложить, что наблюдаемые изменения свидетельствуют о формировании бисгемдиола **5a'**, образующегося в результате процесса гидратации глиоксаля **5a**. В дальнейшем ОЭДФ, обладая способностью к образованию гидратов [216], взаимодействует с одной молекулой воды в структуре **5a'**, что приводит к формированию предполагаемого комплекса **GONEDP** (рисунок 3.1.3). Стабилизация данного комплекса обеспечивается за счёт развитой системы водородных связей.

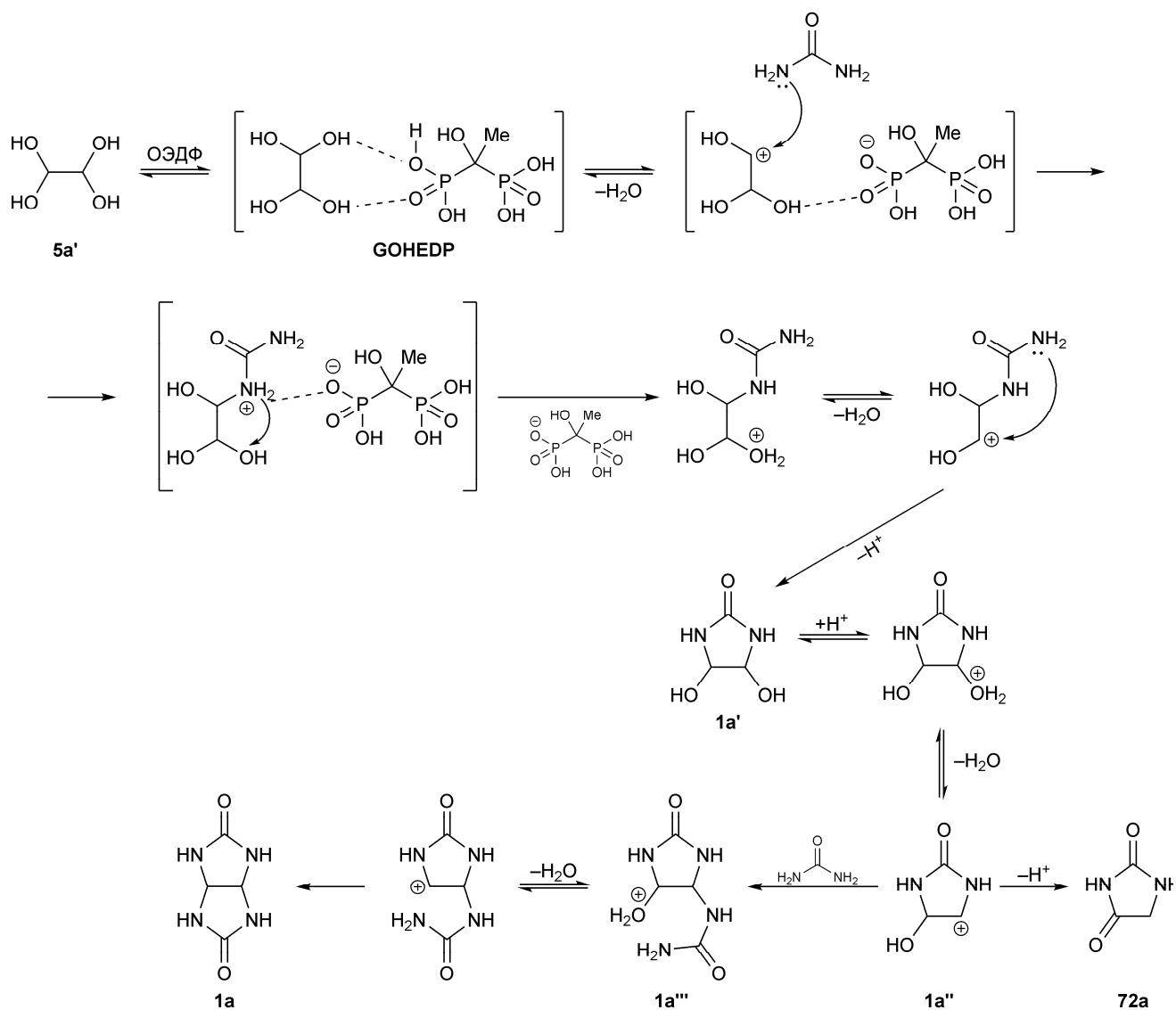


Рисунок 3.1.3 – Траектории образования гликольурила **1a** и гидантоина **72a** в процессе взаимодействия комплекса глиоксаля **5a** с ОЭДФ и мочевины **3a**

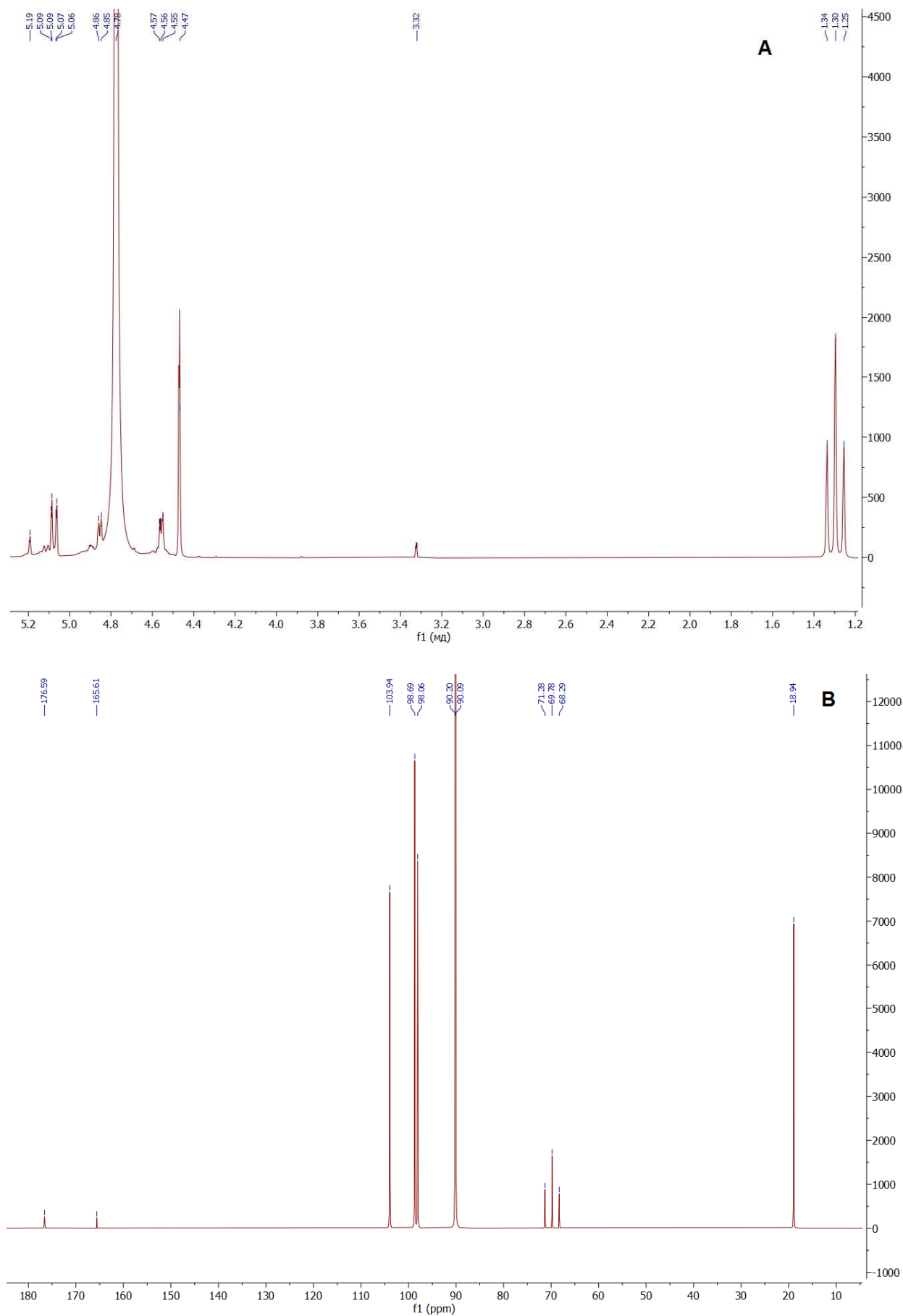


Рисунок 3.1.4 – Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) комплекса **GONEDP**

При добавлении в реакционную смесь, содержащую комплекс **GOHEDP**, эквимольного количества мочевины **3a** интенсивность пика при δ 4.47 м. д. в спектре ^1H начинает снижаться, а интенсивность химического сдвига метиновых протонов ДГИ **6a** при 4.70 м. д. – увеличиваться (рисунок 3.1.5). Наблюдаемое изменение спектрального рисунка свидетельствует об атаке мочевиной **3a** карбонильной группы, активированной ОЭДФ (рисунок 3.1.3), в результате чего происходит моноциклизация с образованием промежуточного продукта – ДГИ **6a**. Указанный интермедиат в кислых условиях в отсутствии избытка мочевины **3a** частично перегруппируется до гидантоина **72a** [47], однако в изучаемых нами условиях после внесения ещё одного моля мочевины **3a** протекает бициклизация **6a** до гликольурила **1a**.

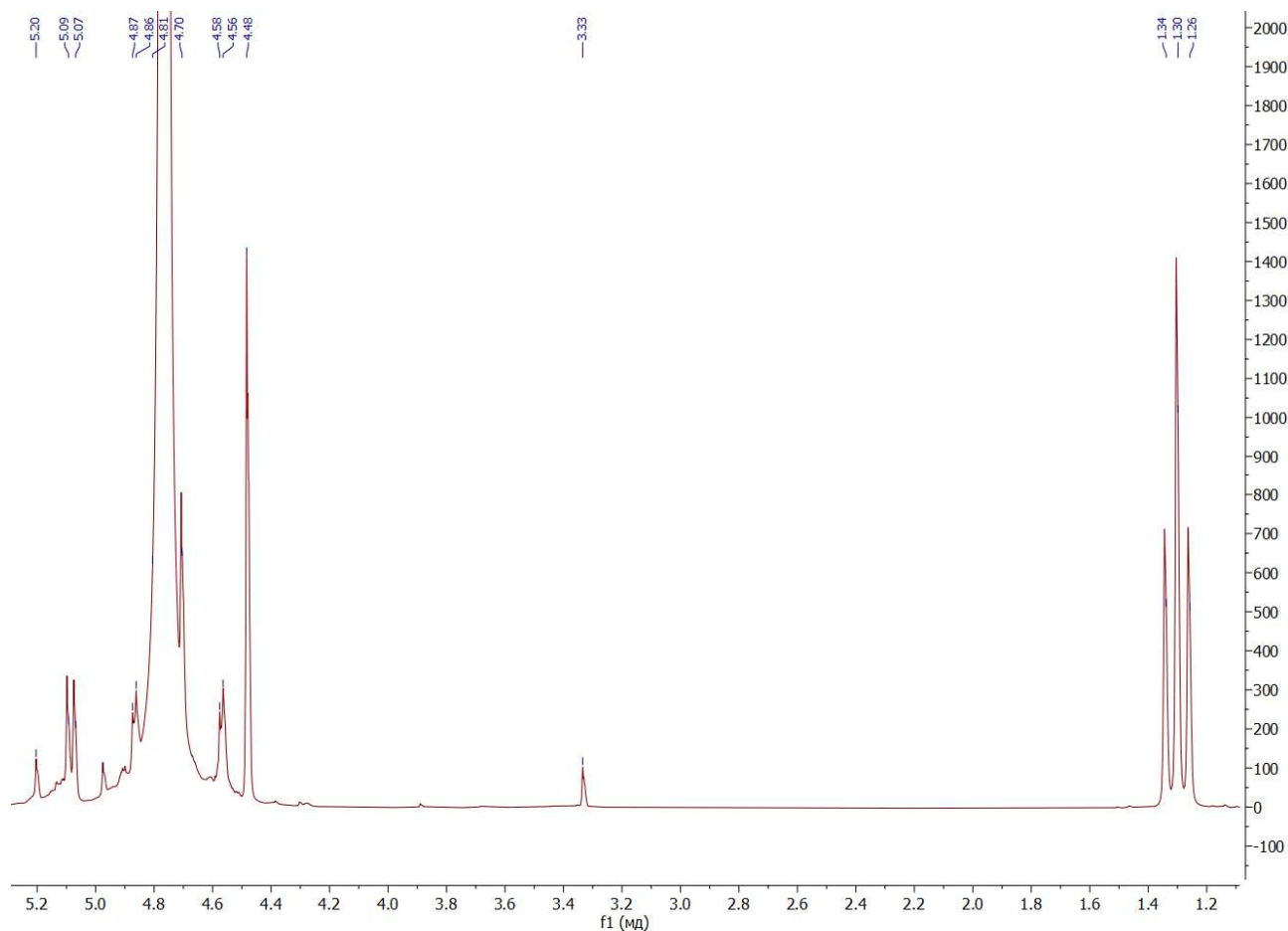


Рисунок 3.1.5 – Спектры ЯМР ^1H реакционной смеси после добавления мочевины **3a** к комплексу **GOHEDP**

По прошествии 60 минут, когда в спектре исчез пик при 4.47 м. д., отвечающий образованию комплекса **GONEDP**, а сигнал при 4.70 м. д. достиг максимальной интенсивности, в реакционную смесь добавили второй эквивалент мочевины **3a**. В спектре ^1H появился сигнал с низкой интенсивностью при 4.90 м. д., отнесение которого к какой-либо структуре поначалу было затруднено. При комнатной температуре в спектре не наблюдался химический сдвиг метиновых протонов гликольурила **1a** в области 5.32 м. д., и лишь после нагревания реакционной смеси до 80 °C указанный химический сдвиг появился в ^1H спектре. Однако отследить увеличение интенсивности сигнала метиновых протонов не удалось, в связи с чрезвычайно низкой растворимостью гликольурила **1a** в воде и выпадению его в осадок по мере накопления. В связи с этим мы судили об окончании реакции по исчезновению сигнала метиновых протонов ДГИ **6a** при 4.70 м. д.

Полученные результаты демонстрируют, что синтез гликольурила **1a** проходит поэтапно через несколько стадий. Сначала мочевина **3a** вступает в конденсацию с глиоксалем **5a**, образуя ДГИ **6a**. Затем, при добавлении второго моля мочевины **3a**, происходит бициклизация, приводящая к формированию гликольурила **1a**. При этом с использованием методов ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C было установлено, что ОЭДФ в реакционной смеси остается химически неизменной. Данное обстоятельство позволило применять один и тот же маточный раствор для многократного проведения синтеза гликольурила **1a** (не менее пяти циклов), при этом выход целевого продукта **1a** в каждом цикле составлял не менее 95 %.

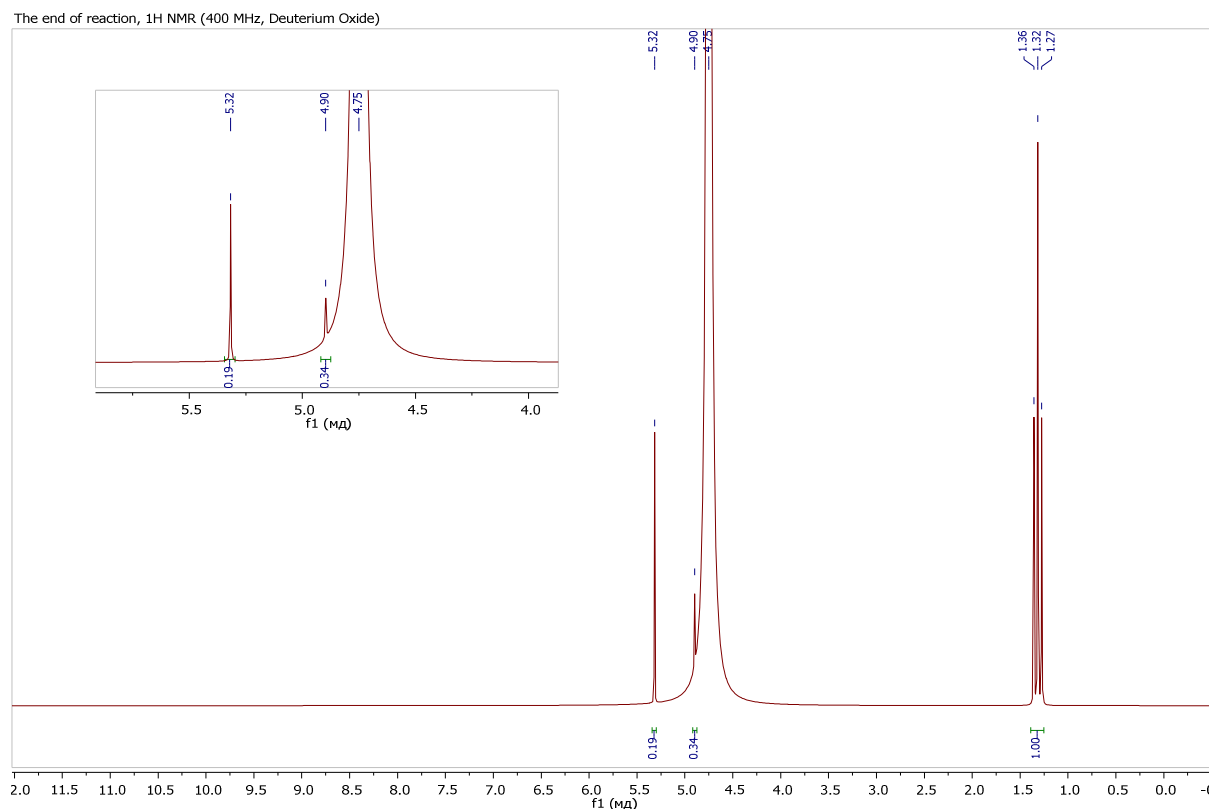


Рисунок 3.1.6 – Спектр ЯМР ¹H по окончании реакции

В процессе последующих исследований было установлено, что выдержка реакционной смеси в ампуле при комнатной температуре в течение 72 часов приводит к исчезновению сигнала при 4.90 м. д. в спектре ЯМР ¹H. При этом в реакционной смеси наблюдаются слабоинтенсивные химические сдвиги, характерные для структуры гидантоина **72a** (синглет СН₂-группы при 3.84 м. д.), а также регистрируется уширенный триплет с константой спин-спинового взаимодействия $J = 52.2$ Гц при 6.88, 6.75 и 6.62 м. д., что свидетельствует о присутствии иона NH₃⁺ в исследуемой системе. На основании анализа данных ЯМР-спектроскопии можно предположить, что сигнал при 4.90 м. д. соответствует метиновым протонам моноциклического соединения **1a'''**, содержащего линейный уреидный фрагмент (рисунок 3.1.6, увеличенный фрагмент спектра ЯМР ¹H). Образование данного соединения, вероятно, обусловлено термодинамически выгодным процессом солеобразования между мочевиной **3a** и ОЭДФ. Подтверждением возможности такого взаимодействия служат результаты ЯМР-анализа модельной смеси мочевины **3a** и ОЭДФ, в спектре ¹H которой наблюдается

аналогичный сигнал, соответствующий иону NH_3^+ (триплет с $J = 52.2$ Гц при 6.88, 6.75 и 6.62 м. д.).

С целью поиска траектории образования гидантоина **72a** в реакционной смеси в процессе синтеза гликольурила **1a** мы изучили превращения хроматографически чистого гликольурила **1a** при кипячении в течение 60 минут в присутствии ОЭДФ в различных мольных соотношениях (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Выходы гидантоина **72a** и мочевины **3a** при взаимодействии гликольурила **1a** с ОЭДФ, согласно интегральной интенсивности спектра ЯМР ^1H

Выходы	Выходы гидантоина 72a и мочевины 3a при различных мольных соотношениях гликольурил 1a к ОЭДФ, %			
	1:0,05	1:1	1:2	1:3
Гидантоин 71a	10	25	4	3
Мочевина 3a	9	13	3	3

Анализ спектров ЯМР ^1H показал, что кипячение гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ приводит к его частичной деструкции с образованием аллантоина **72a** (таблица 3.1.3), что можно объяснить протеканием термодинамически выгодного процесса образования соли мочевины **3a** и ОЭДФ (рисунок 3.1.7).

Согласно литературным данным [217], ОЭДФ склонна к комплексообразованию с аминами, поэтому нами высказано предположение, что кислота с амидным азотом гликольурила **1a** с формированием промежуточного солеподобного аддукта, вызывая разрыв связи углерод-азот имидазолидинового цикла. Вторая фосфоновая ОН-группа ОЭДФ атакует другой амидный атом азота с элиминированием мочевины **3a** и образованием её соли с ОЭДФ в то время, как второй имидазолидиновый цикл перегруппировывается в гидантоин **72a**.

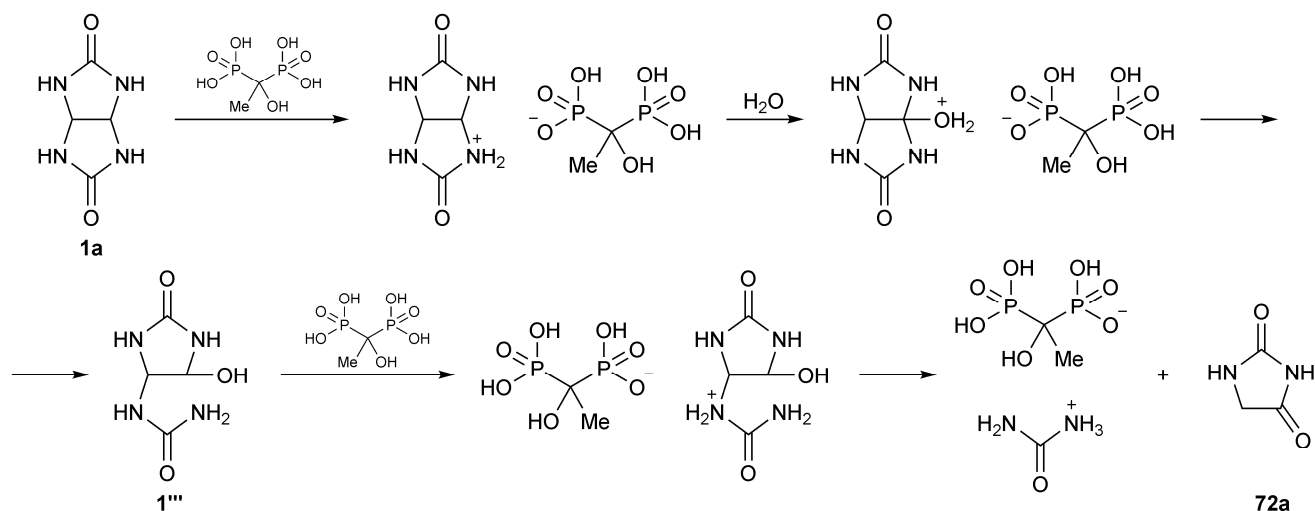


Рисунок 3.1.7 – Траектория образования гидантоина **72a** при длительной выдержке гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ

На основании полученных нами результатов разработана и внедрена опытная установка по получению гликольурила **1a**, схема которой представлена в Приложении А. Согласно схеме, Синтез гликольурила **1a** из глиоксаля **5a** и карбамида **3a** происходит в реакторе Р-1. Реактор Р-1 представляет вертикальную ёмкость с мешалкой и рубашкой, снабженную датчиками уровня, температуры и давления. В рубашку реактора поступает теплоноситель от контура нагрева воды и chillера Ч-1.

Нагрев воды в контуре нагрева происходит следующим образом. Вода из ёмкости Е-1 при помощи насоса Н-1 циркулирует через проточный водонагреватель ПТ-1, после чего возвращается обратно в ёмкость Е-1. Часть горячей воды из нагнетательного трубопровода насоса Н-1 отводится на нужды установки. Ёмкость Е-1 снабжена датчиками уровня, температуры и давления.

Глиоксаль **5a** из мерников М-1/1, М-1/2 при помощи насоса Н-3 поступает в реактор Р-1. На всасе насоса Н-3 установлен поточный фильтр Ф-1 для удаления механических примесей. Мерники М-1/1, М-1/2 представляют собой вертикальные ёмкости и снабжены уровнемерами.

Карбамид **3a** и катализатор засыпаются в реактор Р-1 через загрузочную воронку.

После реакции суспензия выгружается на нутч-фильтр Ф-2. Нутч-фильтр снабжен датчиком давления. После фильтрации гликольурил **1a** промывается водой, поступающей из ёмкости Е-2, при помощи насоса Н-2. Ёмкость Е-2 представляет вертикальный сосуд, снабженный уровнемером.

Фильтрат из нутч-фильтра Ф-2 отправляется в ёмкость хранения маточного раствора Е-3, откуда, при помощи насоса Н-4, возвращается для промывки осадка. Ёмкость Е-3 представляет собой вертикальный сосуд, снабженный датчиком уровня с сигнализацией по верхнему пределу. Вакуум в нутч-фильтре Ф-2 создаётся при помощи водокольцевого вакуумного насоса ВН-1. Вода в насос ВН-1 поступает из ёмкости Е-5, проходя через пластинчатый теплообменник ТО-2. Теплоносителем в теплообменнике ТО-2 является охлажденная вода, поступающая из контура чиллера Ч-1. Подпитка воды в ёмкости Е-5 происходит из ёмкости Е-2 при помощи насоса Н-2.

Ёмкость Е-5 представляет собой вертикальный сосуд, снабженный уровнемером и датчиком температуры. Смесь паров с водой из насоса ВН-1 поступает в ёмкость Е-5 и пары сбрасываются в атмосферу.

Сырой осадок из нутч-фильтра Ф-2 направляется в гребковую вакуум-сушилку СВ-1. Нагрев в сушилке происходит при помощи горячей воды, поступающей из контура нагрева. Сушилка СВ-1 датчиком температуры и датчиком давления. Испарившиеся пары, проходят через воздушный фильтр Ф-3 и конденсируясь в кожухотрубчатом теплообменнике ТО-1, направляются в ёмкость Е-4. Теплоносителем в теплообменнике ТО-1 является охлажденная вода, поступающая из контура чиллера Ч-1. Ёмкость Е-4 представляет собой вертикальный сосуд, снабженный датчиком контроля давления и датчиком уровня с сигнализацией по верхнему пределу. Регулировка вакуума происходит при помощи регулирования степени открытия приводного вентиля, установленного на всасе насоса ВН-1.

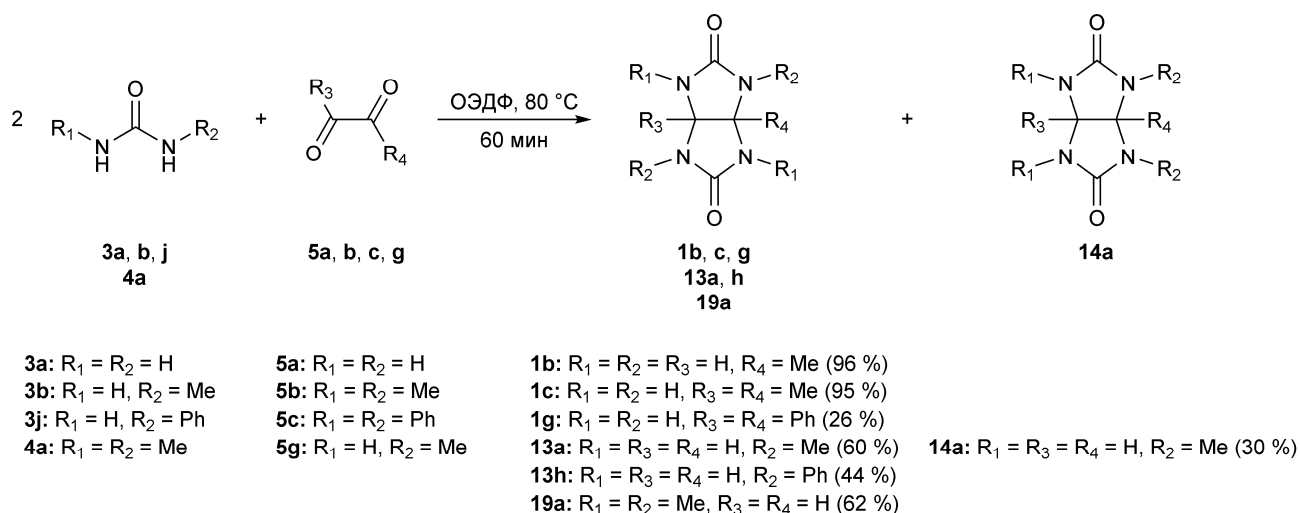
На гликольурил **1a**, производимый на опытной установке, разработаны технические условия – ТУ 20.14.44–049–670017122–2021 (Приложение Б).

На основании данных, полученных при эксплуатации опытной установки и в связи с ростом спроса на гликольурил **1a** разработана схема промышленной установки получения гликольурила **1a** проектной мощностью 3000 тонн/год (Приложение В). Установка предполагает параллельную работу пяти реакторов, отделение целевого продукта **1a** проводится центрифугированием.

3.1.2 Синтез производных гликольурила в присутствии ОЭДФ

Для расширения препаративных возможностей изученного нами процесса конденсации мочевины **3a** и глиоксаля **5a**, описанного в разделе 3.1.1, исследованы реакции синтеза различных замещённых гликольурилов **1b, c, g; 13a, h, 14a, 19a**. В описанных реакциях (рисунок 3.1.8) использованы некоторые N-замещённые и N,N'-дизамещённые мочевины **3a, b, j; 4a** и 1,2-дикарбонильные соединения **5a–c, g** в присутствии ОЭДФ, длительность реакции – 1 час [211].

В результате эксперимента были получены продукты **1b, 1c, 1g, 13a, 14a, 13h** и **19a** с выходами в диапазоне от 26 % до 96 %. Невысокие выходы целевых продуктов **1g** и **13h** объясняются присутствием объёмных заместителей в структуре исходных соединений, что затрудняет протекание реакции вследствие стерических препятствий, а также низкой растворимостью субстратов **3j** и **5c** в воде. Тем не менее, увеличение продолжительности реакции позволяет повысить выходы **1g** и **13h** до 50 %.

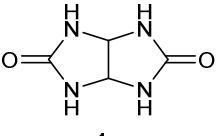
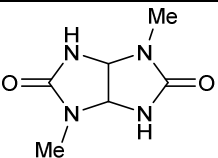
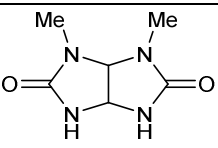
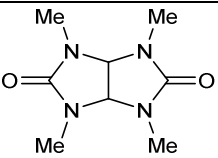
Рисунок 3.1.8 – Схема синтеза соединений **1a**, **c**, **g**, **13a**, **14a**, **13h**, **19a**

Проведенные исследования показали, что взаимодействие 1-метилмочевины **3b** с глиоксалем **5a** приводит к образованию *син*- и *анти*-изомеров диметилгликольурилы **13a** и **14a** в соотношении 1:2 соответственно, при общем выходе продуктов 51 %. В случае реакции 1,3-диметилмочевины **4a** с глиоксалем **5a** наблюдается формирование тетраметилгликольурилы **19a** с выходом 62 %. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для соединений **13a** и **14a** были детально проанализированы как индивидуально, так и в сравнении с аналогичными данными для соединений **1a** и **19a** (таблица 3.1.4).

Согласно представленным в таблице 3.1.4 данным, наличие CH₃-групп в гликольурилах **13a**, **14a**, **19a** в спектрах ЯМР ¹H способствует смещению химического сдвига метиновых протонов в область сильного поля (5.24 м. д. для гликольурилы **1a** и 5.06 м. д. для тетраметилгликольурилы **19a**), в то время как химические сдвиги амидных протонов, наоборот, смещаются в область слабого поля (7.16 м. д. для гликольурилы **1a** и 7.60 м. д. для *анти*-диметилгликольурилы **13a**). Аналогичный характер смещения сдвигов наблюдается и в спектрах ЯМР ¹³C для соединений **13a**, **14a**, **19a**: смещение химического сдвига карбонильной группы в область сильного поля наблюдается с ростом степени замещения амидных протонов на метильные группы (160.3 м. д. для гликольурилы **1a** и 159.1 м. д. для тетраметилгликольурилы **19a**). Химические сдвиги метиновых атомов углерода смещаются в слабое поле, за исключением атома углерода C(5) в несимметричном

2,8-диметилгликольуриле **14a**, сдвиг которого смещён в область сильного поля (60.6 м. д.) вследствие экранирования.

Таблица 3.1.4 – Сопоставление спектральных характеристик продуктов **1a**, **13a**, **14a**, **19a**

Вещество	Химический сдвиг (DMSO-d ₆), м. д.							
	¹ H				¹³ C			
	CH ₃	CH	CH	NH	CH ₃	CH	CH	C=O
 1a	–	5.24 (с. 2H)		7.16 (с. 4H)	–	64.6		160.3
 13a	2.60 (с. 6H)	5.10 (с. 2H)		7.60 (с. 2H)	27.4	67.4		159.6
 14a	2.78 (с. 6H)	5.15 (д. 1H)	5.18 (д. 1H)	7.40 (с. 2H)	29.7	60.6	75.6	159.5 160.2
 19a	2.81 (с. 12H)	5.06 (с. 2H)		–	30.4	71.9		159.1

Таким образом, метильные заместители, обладая слабым положительным индуктивным эффектом, увеличивают электронную плотность в имидазолидиновых циклах гликольурилов **13a**, **14a** и **19a**. Это проявляется в спектрах ЯМР ¹³C как дезэкранирование мостиковых метиновых атомов углерода относительно соединения **1a** [218].

Результаты анализа маточных растворов методами ЯМР (¹³C, ¹H, ³¹P) подтверждают, что ОЭДФ остается неизменной в ходе реакций. Синтез замещенных гликольурилов, включая тетраметилгликольурил **19a**, может быть осуществлен по технологической схеме, аналогичной процессу получения незамещенного гликольурила **1a**.

3.1.3 Синтез тетраацетилгликольурила с использованием фосфорсодержащих катализаторов

Среди производных гликольурила **1a** особое внимание заслуживает тетраацетилгликольурил **37a**, что обусловлено его выраженными ацетилирующими свойствами [102] и широким применением в промышленности в качестве активатора перекисных соединений [219].

Как было отмечено в разделе 1, синтез тетраацетилгликольурила **37a** осуществляется преимущественно двумя методами:

- генерация соответствующих N-анионов субстратов *in situ*.
- использование классических ацетилирующих реагентов в присутствии кислотных или основных катализаторов.

Исследования показали, что наиболее высокие выходы **37a** достигаются при ацетилировании гликольурила **1a** в присутствии хлорной и серной кислот [92], а также безводного ацетата натрия [93]. При этом примеры применения фосфорсодержащих катализаторов в синтезе тетраацетилгликольурила **37a** в литературе до настоящего времени не описаны.

Нами впервые изучена возможность использования фосфорсодержащих соединений в синтезе ТАГУ **37a** [220]. В таблице 3.1.5 и на рисунке 3.1.8 представлены результаты по изучению процесса ацилирования гликольурила **1a** в присутствии фосфорсодержащих катализаторов.

Проведенные исследования показали, что кипячение гликольурила **1a** с уксусным ангидридом в присутствии смеси фосфористой или фосфорной кислот в соотношении 1:4 приводит к быстрому (в течение 20–30 минут) образованию тетраацетилгликольурила **37a** с высокими выходами (95–98 %). Контроль протекания реакции осуществлялся методом ВЭЖХ путём отслеживания исчезновения пика, соответствующего гликольурилу **1a**, и количественного сравнения анализируемого вещества с эталонным образцом тетраацетилгликольурила **37a** (рисунок 3.1.9).

Таблица 3.1.5 – Условия ацилирования гликольурила **1a** в присутствии фосфорсодержащих катализаторов

Параметры	Фосфорсодержащие катализаторы					
	H_3PO_3		H_3PO_4	Диэтилфосфит	ОЭДФ	
Соотношение	1:2	1:4	1:4	1:4	1:1	1:2
Время, мин	30	30	20	120	30	30
Выход 37a , %	63	95	98	Следы	62	39

Применение двух эквивалентов фосфористой кислоты по отношению к гликольурилу **1a** приводит к значительному снижению выхода тетраацетилгликольурила **37a** (63 %) за аналогичный промежуток времени. Интересно отметить, что анализ продуктов реакции методом ВЭЖХ в данном случае выявил наличие не только основного продукта **37a**, но также триацетилгликольурила **37b** (30 %) и диацетилгликольурила **37c** (6 %). Увеличение количества фосфористой кислоты до четырёх эквивалентов в реакции ацетилирования гликольурила **1a** позволяет достичь выхода **37a** на уровне 95 %, однако в реакционной смеси также обнаруживаются побочные продукты: диацетилгликольурил **37c** (3 %) и триацетилгликольурил **37b** (2 %).

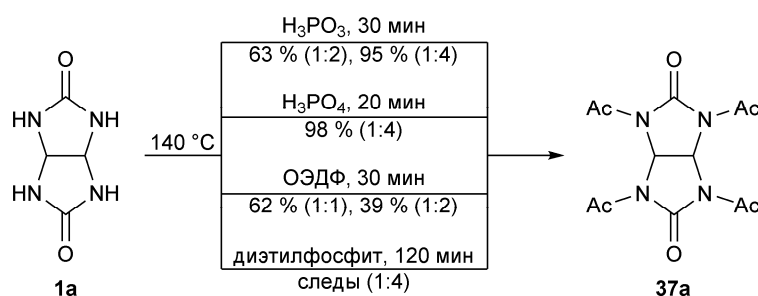


Рисунок 3.1.9 – Схема синтеза тетраацетилгликольурила **37a** с использованием фосфорсодержащих катализаторов

Применение четырёх эквивалентов фосфорной кислоты по отношению к гликольурилу **1a** позволило синтезировать целевой продукт **37a** с практически количественным выходом (98 %). Согласно данным ВЭЖХ, примеси в реакционной смеси присутствуют в незначительных количествах: 1,5 % диацетилгликольурила **37c** и 0,5 % триацетилгликольурила **37b**.

Эксперимент по применению диэтилфосфита в качестве катализатора синтеза тетраацетилгликольурилы **37a** в присутствии уксусного ангидрида не привёл к успешным результатам. В данном случае образование **37a** наблюдалось лишь в следовых количествах даже после двух часов реакции. Это может быть связано с низким содержанием фосфористой кислоты в диэтилфосфите либо с её образованием в результате частичного гидролиза диэтилфосфита, что не обеспечивает достаточной каталитической активности для эффективного протекания процесса.

Впервые нами было установлено [220], что использование эквимольного количества ОЭДФ по отношению к гликольурилу **1a** при кипячении его с уксусным ангидридом приводит к образованию тетраацетилгликольурилы **37a** с выходом 62 % (рисунок 3.1.9). Однако наши исследования показали, что тетраацетилгликольурил **37a** является основным, но не единственным продуктом данной реакции. В реакционной смеси также были идентифицированы диацетилгликольурил **37c** и ацетилгидантоин **72b** (рисунок 3.1.10). Образование соединения **72b**, вероятно, связано с протеканием конкурентной реакции, в ходе которой происходит разрушение каркаса бициклической бимочевины **1a** [220], что приводит к ацетилированию гидантоина **72a**. Последний, в свою очередь, образуется в результате элиминирования мочевины **3a** из одного из интермедиатов реакции, как описано в разделе 3.1.1.

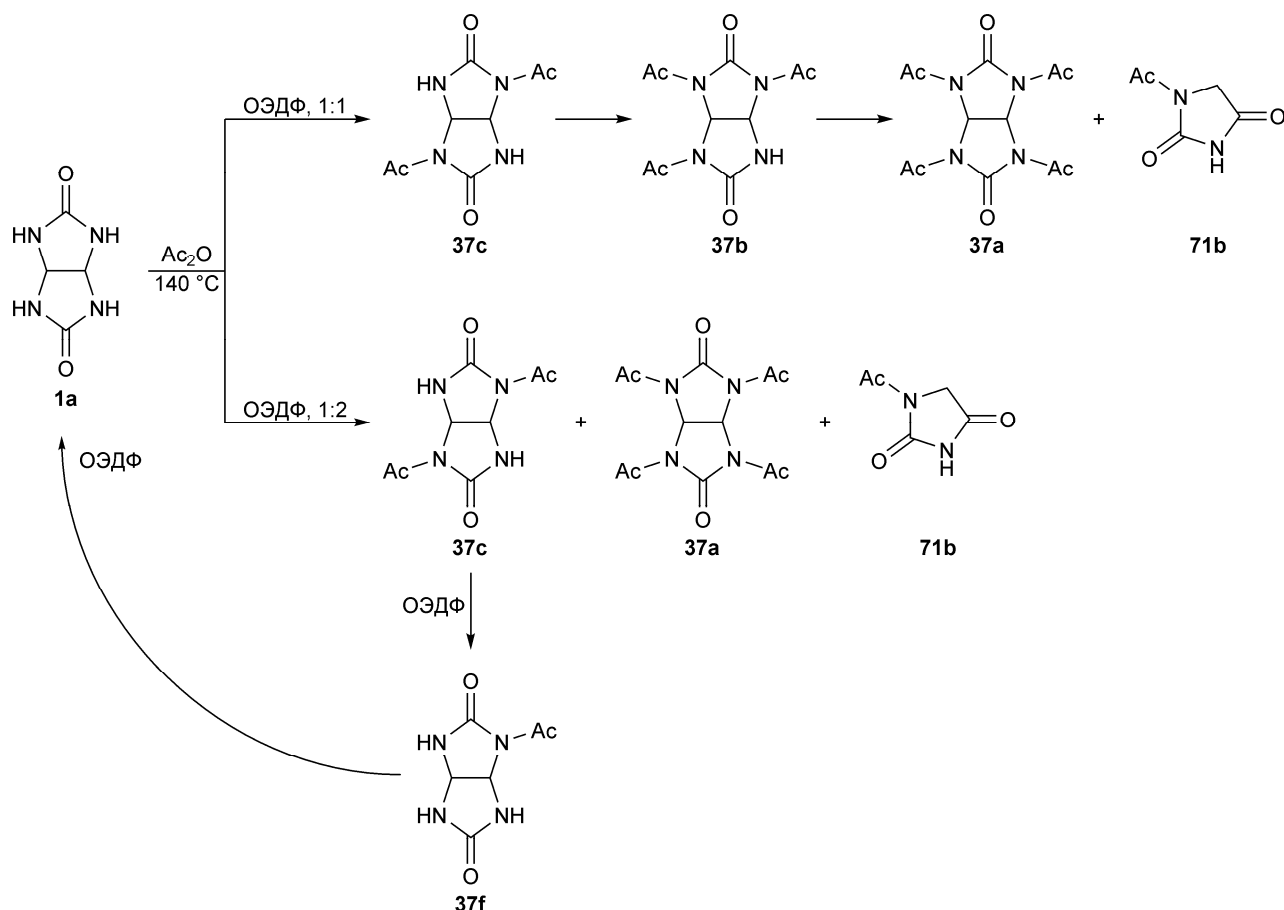


Рисунок 3.1.10 – Схема образования ацетильных производных гликольурила **37a–f** и ацетилгидантоина **72b** при ацетилировании гликольурила **1a** в присутствии ОЭДФ

Использование двукратного избытка ОЭДФ по отношению к гликольурилу **1a** вызывает снижение выхода тетраацетилгликольурила **37a** до 39 % и повышение концентрации диацетилгликольурила **37c**. Это явление связано с протеканием обратной реакции бисдезацетилирования целевого соединения **37a**, что было ранее продемонстрировано в наших исследованиях [221] при взаимодействии с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. При уменьшении количества ОЭДФ до $\frac{1}{2}$ эквивалента по отношению к гликольурилу **1a** наблюдается образование исключительно диацетилгликольурила **37c** с выходом 65 %, в то время как целевой продукт **37a** не образуется вовсе (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6 – Влияние условий синтеза на выход тетраацетилгликольурила **37a** в присутствии ОЭДФ

Параметры процесса	Значения		
Соотношение 1a / ОЭДФ	1:0,5	1:1	1:2
Выход 37a , %	–	62	39
Выход 37c , %	65	10	40
<i>Примечание: для всех описанных экспериментов время проведения процесса 30 минут, температура 140 °C</i>			

На основании полученных данных разработана схема опытно-промышленной установки синтеза тетраацетилгликольурила **37a** (Приложение Г). Согласно схеме, синтез тетраацетилгликольурила **37a** из гликольурила **1a**, уксусного ангидрида и фосфорной кислоты происходит в реакторе Р-2. Реактор Р-2 представляет вертикальную ёмкость с мешалкой и рубашкой, снабженную датчиками уровня, температуры и давления.

Фосфорная кислота подается в реактор Р-2 из ёмкости Е-1 при помощи насоса Н-1. Ёмкость Е-1 представляет собой вертикальную ёмкость, снабженную датчиками температуры, уровня, давления. Уксусный ангидрид подается в реактор Р-2 из ёмкости Е-4 при помощи насоса Н-4. Ёмкость Е-4 представляет собой вертикальную ёмкость, снабженную датчиками температуры, уровня, давления. Гликольурил **1a** загружается в реактор Р-2 через загрузочную воронку.

Смесь в реакторе Р-2 нагревается за счет теплоносителя, который подается в рубашку реактора. Испарившиеся пары конденсируются в кожухотрубчатом теплообменнике ТО-1 и попадают в емкость сбора конденсата Е-8. Емкость Е-8 представляет собой вертикальный сосуд, снабженный датчиком уровня.

Из емкости Е-8 конденсат при помощи насоса Н-9 направляется обратно в реактор Р-2. Несконденсированные газы и пары направляются в коллектор сдувок.

После реакции из реакционной смеси отгоняют избыток ангидрида. Ангидрид конденсируется в теплообменнике ТО-1 и попадает в емкость сбора конденсата Е-8. По окончании отгонки ангидрида его направляют в емкость хранения уксусного ангидрида Е-4, при помощи насоса Н-9.

По окончании отгонки смесь в реакторе Р-2 кристаллизуется и выпадает осадок. Суспензию из реактора Р-2 направляют в кристаллизатор КР-1. Кристаллизатор КР-1 представляет собой ёмкость, снабжённую фильтровальной перегородкой и рубашкой для нагрева и охлаждения смеси. Кристаллизатор КР-1 снабжен датчиком температуры и датчиком уровня. Для контроля температуры теплоносителя в рубашке кристаллизатора предусмотрен датчик температуры. В кристаллизатор КР-1 подведен трубопровод от БЛ-1 для продувки реактора азотом.

Суспензию фильтруют на фильтровальной перегородке кристаллизатора КР-1, фильтрат направляют в ёмкость для хранения уксусного ангидрида Е-4 с помощью насоса Н-10. Твёрдый продукт промывают горячей водой и охлаждают.

Фильтрат из кристаллизатора КР-1 направляют в реактор нейтрализации Р-1. Реактор Р-1 представляет собой вертикальную ёмкость с мешалкой и рубашкой, снабжённую датчиками уровня, температуры и давления.

Нейтрализация в Р-1 происходит при помощи раствора гидроксида натрия, поступающего из ёмкости Е-2, при помощи насоса Н-3. Ёмкость Е-2 представляет собой вертикальную ёмкость с мешалкой и рубашкой, снабжённую датчиками уровня, температуры и давления.

Раствор щёлочи в ёмкости Е-2 готовят следующим образом. Дозируется заданное количество подготовленной воды и, через загрузочную воронку засыпается заданное количество твердой щелочи. В рубашку ёмкости подается хладагент для снятия теплового эффекта растворения щелочи.

Для перекристаллизации в КР-1 подают хлористый метилен из ёмкости Е-3 при помощи насоса Н-2. Ёмкость Е-3 представляет вертикальный сосуд. Ёмкость Е-3 снабжена датчиком давления и уровня. По завершении процесса кристаллизации выпавший осадок продукта фильтруют, промывают хлористым метиленом и направляют в сушильный шкаф СШ-1. В сушильный шкаф подается азот из баллона БЛ-1 для ускорения сушки.

Фильтрат и промывной хлористый метилен с примесями направляют в ёмкость Е-5.

Хлористый метилен с примесями подается в ректификационную колонну К-1 для очистки его от примесей. Очищенный хлористый метилен отводится с верха колонны, конденсируется в теплообменнике ТО-3 и стекает в ёмкость флегмы Е-6. Из ёмкости флегмы в колонну К-1 насосом Н-6 направляется холодная флегма. Балансовое количество очищенного хлористого метилена при помощи насоса Н-7 отводится в ёмкость Е-3.

С низа колонны отводятся тяжелые примеси и проходя через теплообменник ТО-2, охлаждаются и попадают в накопительную ёмкость Е-7.

Ёмкость Е-7 представляет собой вертикальную ёмкость, снабженную датчиком температуры и датчиком уровня.

Газы из коллектора сдувок, содержащие пары уксусного ангидрида, хлористого метилена попадают в скруббер СК-1. В скруббере СК-1 газы орошаются раствором щелочи, поступающем из ёмкости Е-2. Циркуляция жидкости происходит при помощи циркуляционного насоса Н-8. Очищенные газы сбрасываются в вентиляцию.

Гидролиз тетраацетилглицольурида **37a** под действием различных нуклеофильных реагентов детально изучен в работе [100], в т.ч. в щелочной среде. В отличие от ранее описанных исследований, в условиях ацетилирования, изученных нами в присутствии ОЭДФ (кислая среда), образование продуктов дезацетилирования не предполагалось. Однако в ходе отдельного эксперимента нами были идентифицированы промежуточные продукты ступенчатого дезацетилирования тетраацетилглицольурида **37a**. В частности, при кипячении **37a** в присутствии ОЭДФ наблюдалось полное бисдезацетилирование исходного субстрата (рисунок 3.1.9), что привело к выделению диацетилглицольурида **37c**. При дальнейшем кипячении **37c** с ОЭДФ в эквимольном соотношении основным продуктом реакции стал моноацетилглицольурил **37f**, тогда как в качестве минорной примеси был обнаружен гидантоин **72a** [211]. Образование последнего, вероятно, связано с деструкцией гликольурида **1a**, являющегося конечным продуктом процесса дезацетилирования.

Для интерпретации результатов реакции деацетилирования, катализируемой ОЭДФ, нами предложен механизм данного процесса (рисунок 3.1.11). Согласно предложенной схеме, на начальной стадии происходит протонирование тетраацетилгликольурила **37a**, что приводит к образованию интермедиата **A**. Последующий нуклеофильный захват бианионом ОЭДФ формирует промежуточные соединения типа **B**, которые через стадию элиминирования гликольурила **37b** подвергаются гидролизу. В результате гидролиза образуется уксусная кислота и происходит регенерация исходной ОЭДФ.

На основании полученных данных установлено, что ОЭДФ демонстрирует двойственную природу, выступая как в роли кислоты, так и в роли нуклеофильного реагента в условиях синтеза тетраацетилгликольурила **37a**. Согласно результатам исследований [222], ОЭДФ склонна к протонированию с образованием бианионов в водной среде, что позволяет предположить, что первая молекула ОЭДФ диссоциирует как типичная кислота, тогда как вторая формирует стабильный анион ОЭДФ, который действует как нуклеофильный реагент, способствующий процессу деацетилирования. При этом важно отметить, что ОЭДФ проявляет свойства достаточно мягкого нуклеофила, поскольку, как известно из литературы [100], выделение моноацетилгликольурила **37f** в значительных количествах представляет собой чрезвычайно сложную задачу.

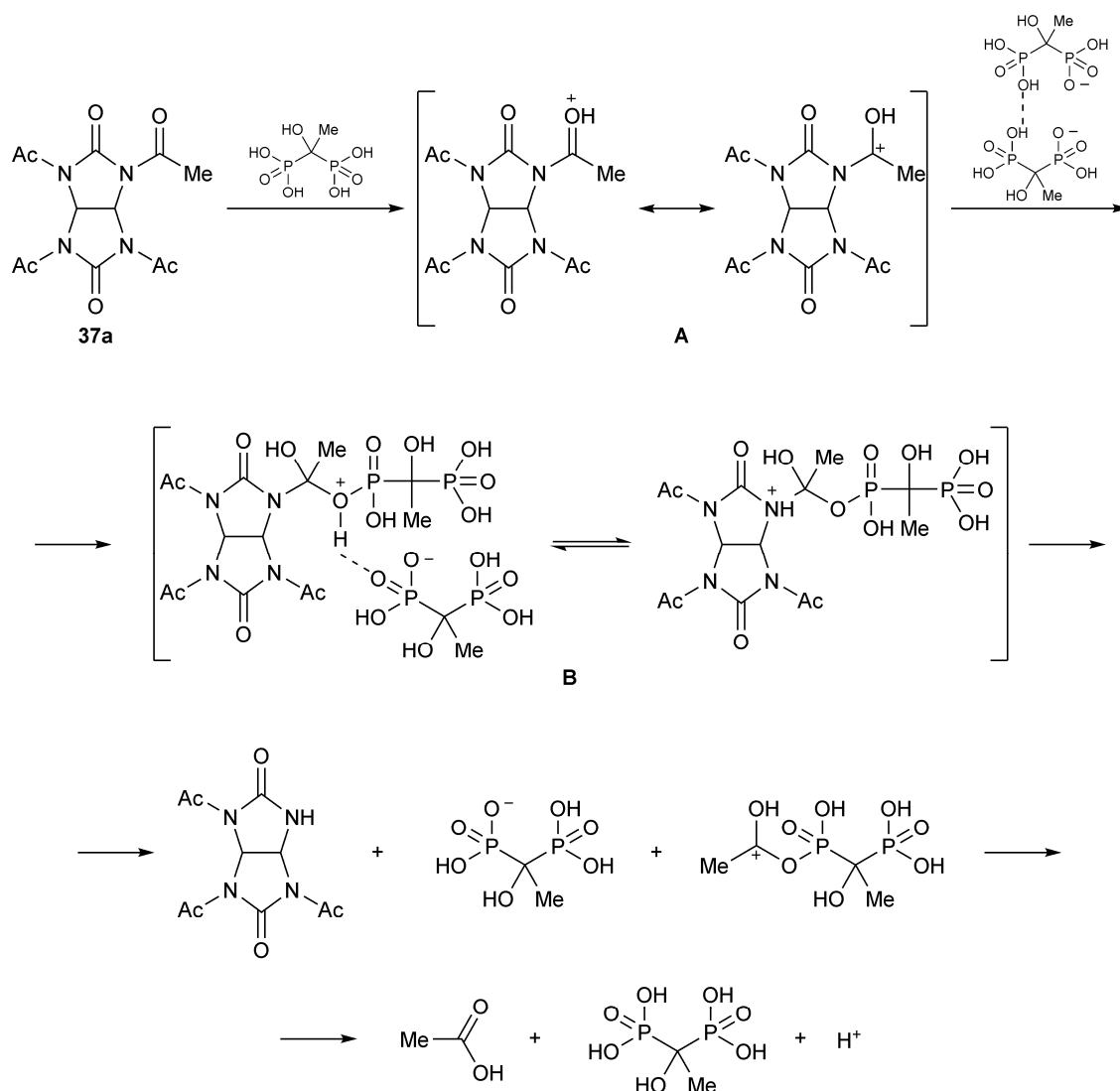


Рисунок 3.1.11 – Предполагаемая траектория дезацетилирования ТАГУ **37a** в присутствии ОЭДФ

Таким образом, положительный эффект фосфорных кислот на синтез ТАГУ **37a**, по-видимому, связан не только их каталитическим действием на ход реакции, но и способностью предварительно эффективно переводить гликольурил **1a** из плотной кристаллической «упаковки» в раствор, делая его более реакционноспособным. В пользу такого предположения говорят данные рентгеноструктурного анализа, приведённые в нашей работе [4], где сообщается, что гликольурил **1a** существует в двух полиморфных кристаллических формах, и при этом, оба полиморфных состояния являются ромбическими. В одной форме кристаллы приблизительно квадратные в поперечном сечении и пирамидально блокированные в пространственной группе Cmcm , имеются двумерные сети

молекул, которые удерживаются вместе посредством водородных связей; тогда как в другой форме удлиненные кристаллы нерегулярно-гексагонального сечения находятся в пространственной группе $Pnma$, а водородная связь является трехмерной, то есть более сложной и менее симметричной. Эффект полиморфизма гликольурила **1a** существенно затрудняет процесс его растворения из-за развитой системы двухмерных и трехмерных сетей водородных связей, обуславливая медленный переход молекулы **1a** в растворенную форму. Вероятно, установленный нами факт эффективности фосфорных кислот в синтезе ТАГУ **37a** определяется более эффективной деструкцией кристаллической «упаковки», по сравнению с другими кислотами, обеспечивая тем самым заметное ускорение процесса синтеза ТАГУ **37a**.

Решающее значение свободной фосфорильной группы в фосфорсодержащих реагентах подтверждается представленными результатами: диэтилфосфит не проявляет каталитической активности и даже ингибирует реакцию ацетилирования гликольурила **1a**, так как процесс ацетилирования способен протекать и в отсутствие катализатора.

Таким образом, разработан простой и технологически эффективный метод синтеза тетраацетилгликольурила **37a** с высокими выходами, основанный на взаимодействии гликольурила **1a** с уксусным ангидридом в присутствии фосфористой и фосфорной кислот. В ходе исследований также были изучены особенности влияния ОЭДФ на процессы N-ацетилирования и деацетилирования субстратов, что позволило выявить ключевые аспекты данных реакций. На основе разработанного способа получения тетраацетилгликольурила **1a** была предложена и разработана принципиальная технологическая схема процесса синтеза **37a**, представленная в Приложении Г.

Нами впервые показано [221], что процесс бисдеацетилирования ТАГУ **37a** может происходить и под действием различных мочевины (рисунок 3.1.12).

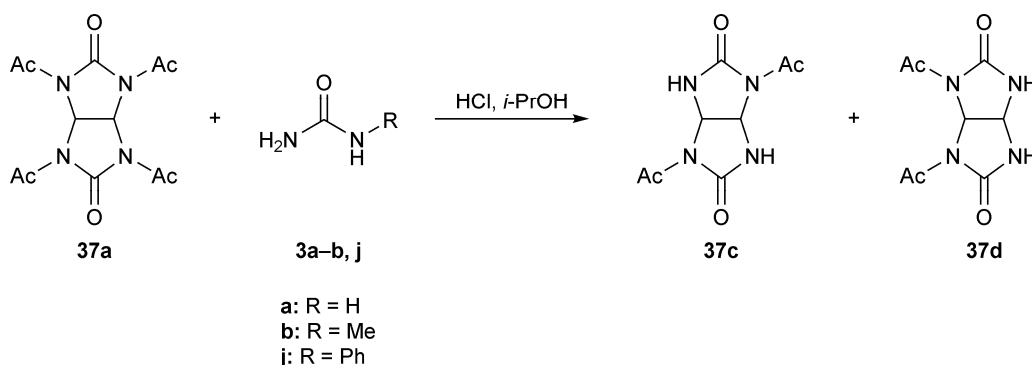


Рисунок 3.1.12 – Бисдеацетилирование ТАГУ **37a** под действием мочевины

Установлено, что взаимодействие тетраацетилгликольурилы **37a** с мочевины **3a–b, j** не приводит к образованию соответствующих N-ацетилмочевин [102]. В рамках исследуемых условий синтеза мочевины **3a–b** и **j** остаются химически неизменными, тогда как **37a** трансформируется в смесь региоизомеров: 2,6-диацетилгликольурилы **37c** и 2,8-диацетилгликольурилы **37d**. Согласно данным ЯМР-спектроскопии, доминирующим продуктом реакции является *анти*-изомер **37c**, содержание которого составляет 92–94 %.

Использование пятикратного избытка мочевины **3a–b** и **j**, а также изучение их взаимодействия с региоизомерами **37c** и **37d** в аналогичных условиях показало, что дальнейшее деацетилирование диацетилгликольурилов не происходит. Ожидаемый продукт реакции – гликольурил **1a**, выступающий предшественником бициклических бисмочевин, в указанных условиях не образуется.

По отношению к тетраацетилгликольурилу **37a** и его дизамещённым производным **37c–d** мочевины **3a–b, j** действуют, как слабые нуклеофилы ввиду низких основных свойств указанных мочевины. Этим объясняется отсутствие в качестве продуктов соответствующих N-ацетилмочевин, которые могли бы образовываться при взаимодействии тетраацетилгликольурилы **37a** с мочевины **3a–b, j**. Стоит особенно отметить экспериментальный факт преимущественного образования *анти*-изомера диацетилгликольурилы – **37c**.

Мы выяснили, что при кипячении тетраацетилгликольурилы **37a** в течение двух часов в различных органических растворителях (спиртах, диоксане, ДМСО, ТГФ) образование диацетилгликольурилов **37c–d** даже в незначительных

количествах не происходит. Полученные данные указывают на то, что процесс бисдеацетилирования тетраацетилгликольурила **37a** до диацетилгликольурилов **37c–d** инициируется или, вероятно, катализируется мочевинами **3a–b** и **j**. (рисунок 3.1.13).

После протонирования тетраацетилгликольурила **37a** образуется интермедиат **A**, который подвергается нуклеофильной атаке со стороны мочевины **3a–b, j**, что приводит к формированию промежуточных соединений типа **B**. Эти соединения через стадию отщепления диацетилгликольурилов **37c–d** в итоге гидролизуются с образованием уксусной кислоты и регенерацией исходных мочевины **3a–b, j**. Предложенный механизм образования диацетилгликольурилов **37c–d** из тетразамещённого **37a** объясняет преобладание *анти*-изомера **37c**, что связано со стерическими препятствиями, затрудняющими процесс деацетилирования **37a** до диацетилпроизводного в *син*-конфигурации **37d**.

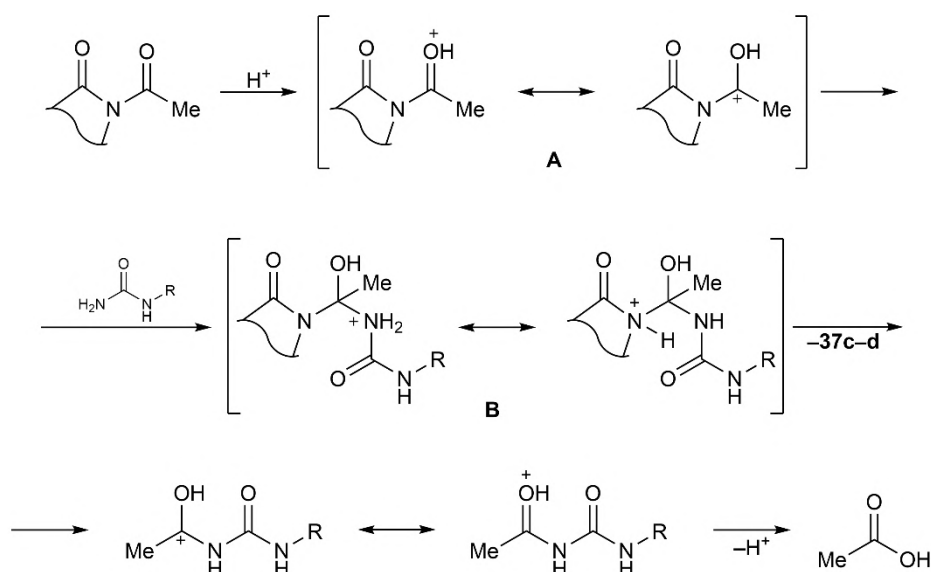


Рисунок 3.1.13 – Предполагаемая траектория деацетилирования ТАГУ **37a** под действием мочевины **3a–b, j**

3.1.4 Синтез N-нитрозогликольурилов

Как было отмечено в разделе 1, известны лишь два N-нитрозопроизводных гликольурила – мононитрозированное соединение **39a** и динитрозированное производное **40a**. Основной метод их синтеза заключается во взаимодействии

субстрата **1a** с нитритом натрия при низких температурах в присутствии минеральных кислот.

В разделах 3.1.1–3.1.3 показано, что ОЭДФ, в силу своего специфического строения и склонности к комплексообразованию, выступает эффективным катализатором процессов синтеза и N-ацетилирования гликольурила **1a**. В связи с этим в настоящей работе проведено изучение реакций нитрозирования гликольурила и его производных в присутствии ОЭДФ [223].

N-Нитрозирование гликольурила **1a** проводили по методике, описанной в работе [109], с заменой минеральной кислоты на ОЭДФ, взятую в двукратном избытке по отношению к субстрату **1a** (рисунок 3.1.14). Анализ данных ЯМР выделенных продуктов показал, что в данных условиях формируется смесь N-нитрозопроизводных: моно-N-нитрозогликольурил **39a** и 2,6-ди-N-нитрозогликольурил **40a** в соотношении 1:1, что подтверждается их интегральной интенсивностью в спектрах.

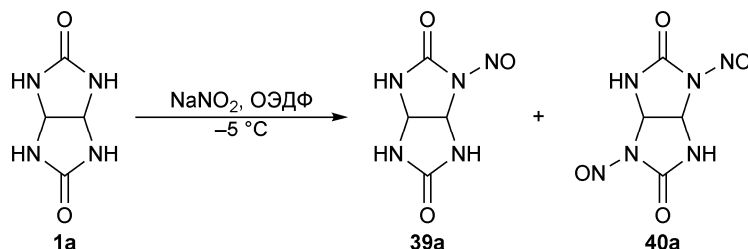


Рисунок 3.1.14 – Схема нитрозирования гликольурила **1a**

Реакцию N-нитрозирования гликольурила **1a** проводили при температуре 0 °С. В процессе добавления нитрита натрия в присутствии ОЭДФ нагревания смеси не наблюдалось; напротив, после растворения NaNO₂ в воде температура реакционной массы снижалась в среднем на 2 °С.

Известно [224], что соотношение активных частиц в реакциях нитрозирования зависит от кислотности среды и природы применяемой минеральной кислоты. При проведении реакции с использованием более мягкой кислоты – ОЭДФ – мы предположили, что основной диазотирующей частицей

является нитрозацидий-катион H_2NO_2^+ . Предполагаемый механизм реакции N-нитрозирования гликольурилы **1a** представлен на рисунке 3.1.15.

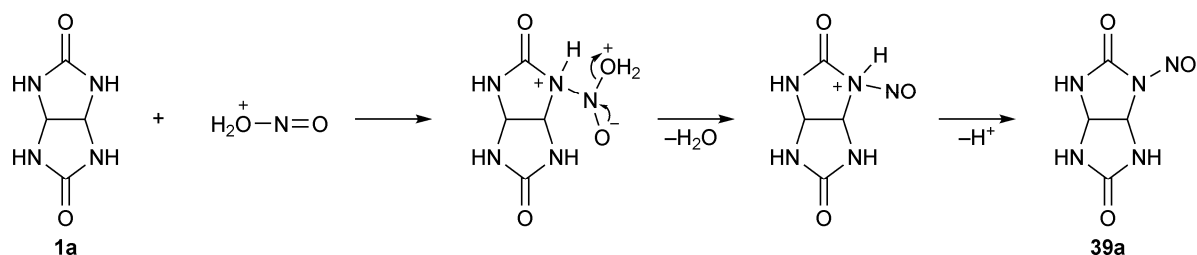


Рисунок 3.1.15 – Предполагаемый механизм нитрозирования гликольурилы **1a**

При классическом N-нитрозировании избыток минеральной кислоты необходим для растворения гликольурилы **1a**, так как низкая растворимость последнего затрудняет эффективное проведение реакции. Одним из преимуществ использованного нами катализатора – ОЭДФ – является способность повышать растворимость гликольурилы **1a** за счёт эффективной деструкции кристаллической упаковки, делая тем самым субстрат **1a** легкодоступным для реакции по атомам азота. Однако избыток ОЭДФ вызывает побочный процесс образования гидантоина **72a** (как уже упоминалось в разделе 3.1.1), что послужило основанием использования всего 2 эквивалентов ОЭДФ.

Основным преимуществом предложенного метода является синтез целевого продукта в более мягких и контролируемых условиях, так как не используются агрессивные кислоты и органические растворители, несмотря на сопоставимое время проведения реакции и сравнительно невысокий выход 2,6-динитрозогликольурилы **40a** (50 % в отличие от 64 % при нитрозировании в традиционных условиях [109]).

Для расширения круга N-нитрозированных производных гликольурилы **1a** нами осуществлено N-нитрозирование ряда гликольурилов **1c**, **1g**, **13a**, **14a** в присутствии ОЭДФ (рис. 3.1.16). При N-нитрозировании 2,6-диметилгликольурилы **13a** были выделены моно- **39c** (60 %) и динитрозопроизводные **40c** (31 %) продукты светло-жёлтого цвета. При действии нитрита натрия в присутствии ОЭДФ на 2,8-

диметилгликольурил **14a** динитрозопроизводный продукт не был получен, а выход моонитрозированного 2,8-диметилгликольурила **39e** составил 69 %.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что N-моонитрозированные диметилгликольурилы **39c**, **39e** растворимы в реакционной смеси, что позволило проанализировать данные соединения методом масс-спектрометрии, а 2,6-диметил-4,8-динитрозогликольурил **40c** выпадал в осадок сразу после окончания реакции.

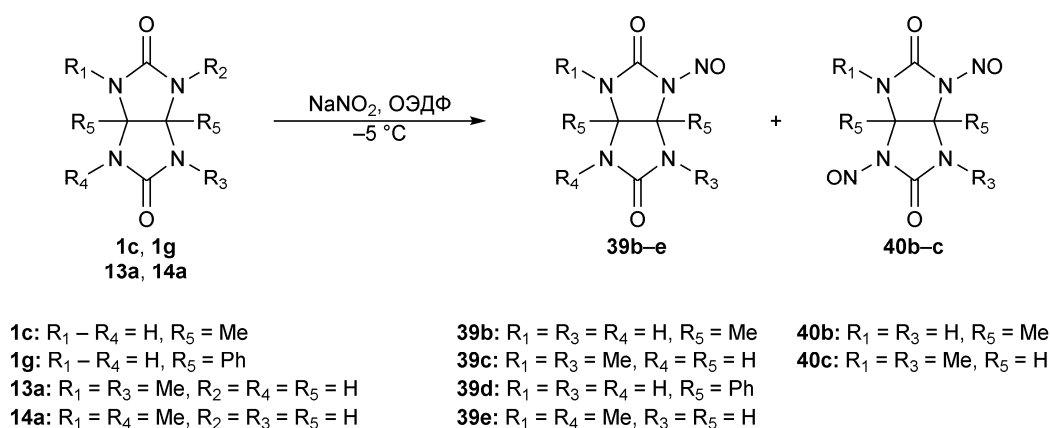


Рисунок 3.1.16 – Схема нитрозирования гликольурилов **1c**, **1g**, **13a**, **14a**

Обнаружено, что величины m/z фрагментарных ионов продуктов **39c** и **39e** совпадают, т.е. отсутствие различий для соединений **39c** и **39e**, вероятно, обусловлено сходством путей фрагментации исходных диметилгликольурилов **13a** и **14a** [225] (рисунок 3.1.17).

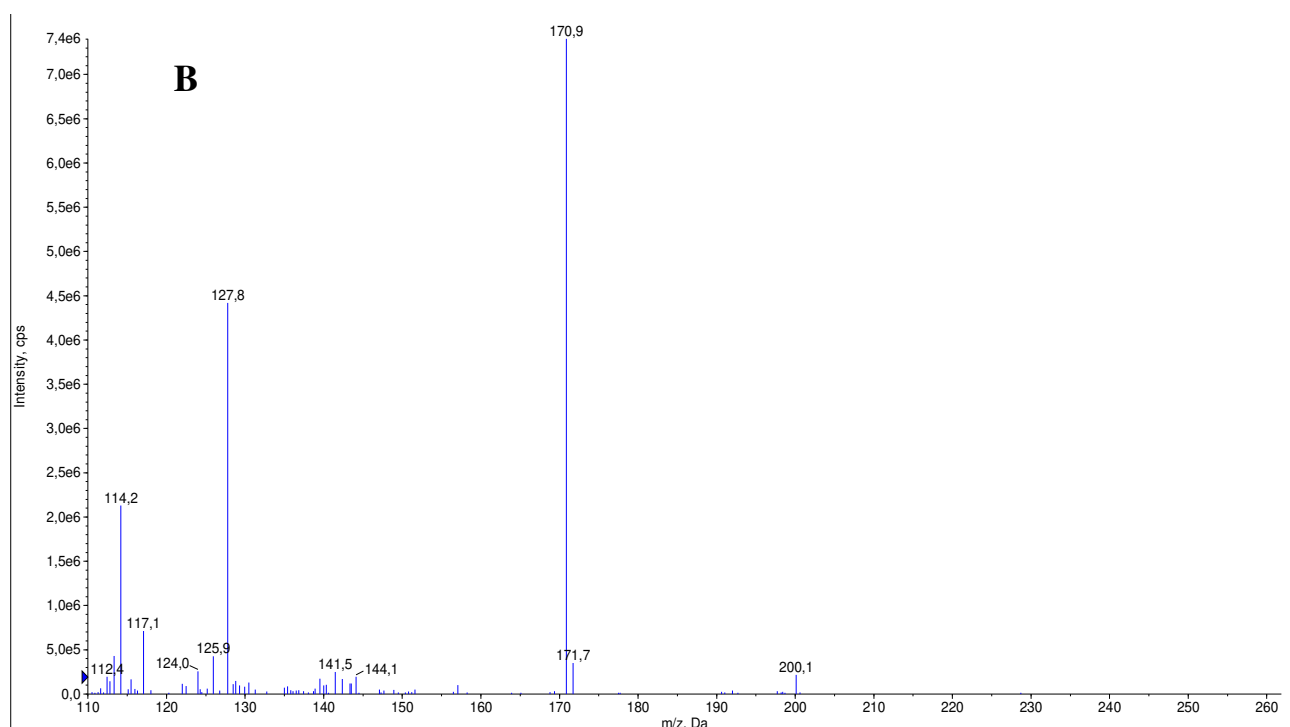
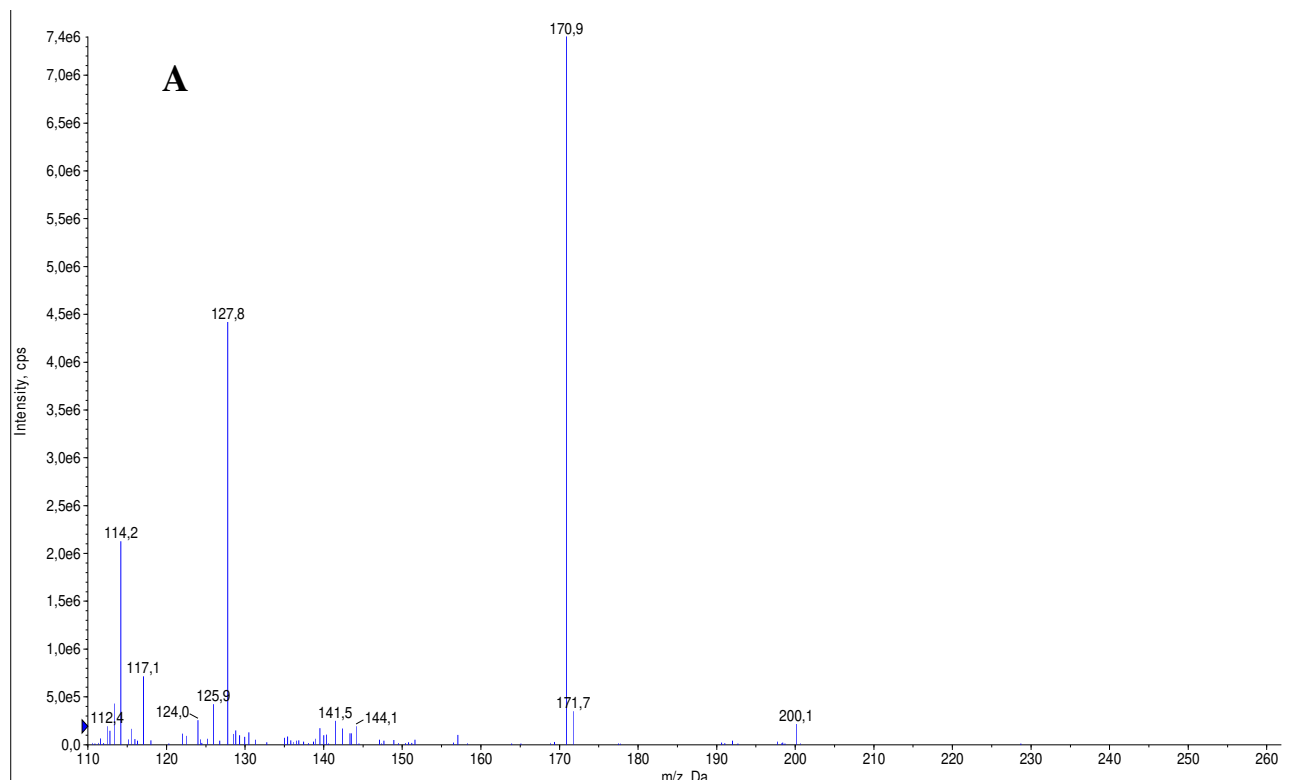


Рисунок 3.1.17 – Масс-спектры 2,6-диметил-4-нитроглюкозьюрида **39с** (А) и 2,8-диметил-4-нитроглюкозьюрида **39е** (В)

Примечательно, что у соединений **39с**, **39е** температуры разложения достаточно близки и находятся в температурном интервале 191–193 °С. Так, при достижении температуры 191 °С вещества **39с**, **39е** начинали разлагаться с

выделением газа, что, очевидно, обусловлено разрывом связи азот-азот в указанных соединениях.

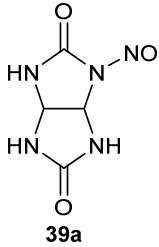
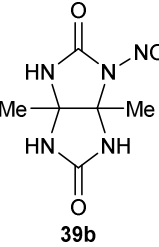
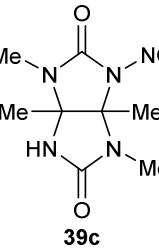
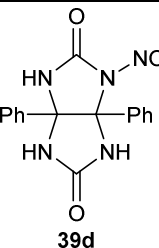
1,5-Диметилгликольурил **1c** малорастворим в воде из-за развитой сети водородных связей [4], поэтому для перевода вещества **1c** в раствор его нагревали до температуры кипения в присутствии ОЭДФ в течение 30 мин. После растворения вещества **1c** данный раствор резко охлаждали до 0 °С и далее прибавляли нитрит натрия. В результате получали моонитрозированный **39b** (63 %) и динитрозированный **40b** (36 %) 1,5-диметилгликольурилы.

1,5-Дифенилгликольурил **1g** не вступал в реакцию N-нитрозирования в водной среде, поскольку практически нерастворим в воде и вследствие высокой липофильности находился на поверхности раствора. Для повышения смачиваемости 1,5-дифенилгликольурила **1g** в реакционную смесь добавляли одну часть этанола. В результате получили N-монозамещенный продукт **39d** с выходом 10 %. Следует отметить, что при использовании типовой нитрозирующей системы $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$ нам не удалось получить N-нитрозированный 1,5-дифенилгликольурил **39d**.

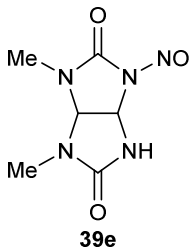
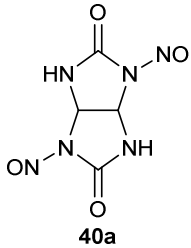
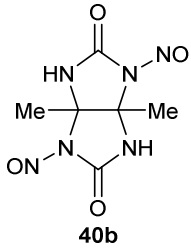
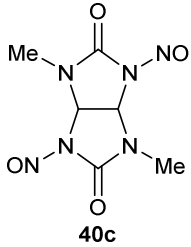
В большинстве случаев N-нитрозопроизводные соединения неустойчивы [226] и при повышенных температурах (100 °С) скорость их разложения возрастает (особенно в присутствии кислоты). Мы обнаружили, что при нагревании соответствующих нитрозопроизводных гликольурилов **39b–e** и **40b–c** с 1 эквивалентом ОЭДФ происходит их гидролиз с разрывом N–N связи, в результате которого образуются исходные гликольурилы **1c**, **1g**, **13a**, **14a**. Процесс сопровождается выделением газообразных кислорода и азота.

Спектральные характеристики полученных соединений приведены в таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 – Спектральные характеристики N-нитрозогликольурилов **39a–e** и **40a–c**

Продукт	Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
		¹ H ЯМР δ, м. д.:	¹³ C ЯМР δ, м. д.:	
 39a	CH–CH	5.65 (д. J = 6.2, 1H) 5.34 (д. J = 8.0, 1H)	63.5, 62.1	3245 (NH), 2994 (CH), 1703 (C=O), 1676 (C=O), 1337–1452 (N=O), 1084–1144 (N–N)
	NH	9.39 (с. 1H) 7.96 (с. 1H) 7.74 (с. 1H)	–	
	C=O	–	161.8, 152.3	
 39b	CH ₃	1.53 (с. 3H) 1.42 (с. 3H)	17.9, 17.1	3226 (NH), 2933 (CH ₃), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1425 (N=O), 1079–1142 (N–N)
	CH–CH	–	78.1, 74.0	
	NH	9.47 (с. 1H) 8.14 (с. 1H) 7.80 (с. 1H)	–	
	C=O	–	158.2, 151.5	
 39c	CH ₃	2.90 (с. 3H) 2.67 (с. 3H).	30.4, 28.2	3354 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1344–1428 (N=O), 1037–1111 (N–N)
	CH–CH	5.75 (д. J = 7.8) 5.20 (дд. J = 7.9, 2.2)	66.6, 63.8	
	NH	8.10 (д. J = 2.2)	–	
	C=O	–	159.3, 151.5	
 39d	Ph	7.20–6.92 (м. 10H).	136.3, 135.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.6, 127.0	3232 (NH), 3064, 2923 (CH), 1818–2000 (Ph), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1226–1446 (N=O), 1209 (N–N)
	CH–CH	–	83.5, 80.1	
	NH	10.15 (с. 1H) 8.73 (с. 1H) 8.56 (с. 1H)	–	
	C=O	–	159.8, 157.3	

Продолжение таблицы 3.1.7.

Продукт	Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
		¹ H ЯМР δ, м. д.:	¹³ C ЯМР δ, м. д.:	
 39e	CH ₃	3.12 (с. 6H)	30.9	3243 (NH), 2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1675 (C=O), 1329–1450 (N=O), 1037–1111 (N–N)
	CH–CH	6.05 (д. J = 7.5, 1H) 5.25 (д. J = 4.4, 1H)	71.1, 57.4	
	NH	8.16 (с. 1H)	–	
	C=O	–	159.4, 152.3	
 40a	CH–CH	5.65 (с. 2H)	60.2	3351 (NH), 2927 (CH), 1745 (C=O), 1337–1494 (N=O), 1084–1144 (N–N)
	NH	9.95 (с. 2H)	–	
	C=O	–	152.0	
 40b	CH ₃	1.61 (с. 6 H)	21.8	2933 (CH ₃), 1701 (C=O), 1661 (C=O), 1314–1451 (N=O), 1079–1142 (N–N)
	CH–CH	–	75.4	
	NH	10.20 (с. 2H)	–	
	C=O	–	150.5	
 40c	CH ₃	2.89 (с. 6H)	30.9	2992 (CH), 2925 (CH ₃), 1713 (C=O), 1450 (N=O), 1037–1111 (N–N)
	CH–CH	5.65 (с. 2H)	65.4	
	C=O	–	152.1	

Таким образом, нами впервые был получен ряд моно-N-нитрозопроизводных **39a–e** и ди-N,N-замещённых **40a–c** гликольурилов с использованием коммерчески легкодоступной оксиэтилидендифосфоновой кислоты ОЭДФ в качестве катализатора [223]. Установлено, что при использовании соотношений субстрата к ОЭДФ 1:2 получают преимущественно моно-N-нитрозогликольурилы **39a–e**. Нитрозогликольурилы **39a–c**, **39e**, **40a–c** выделены с выходами 10–70 %, а сравнительно низкий выход 2-нитрозо-1,5-дифенилгликольурила **39d** обусловлен низкой растворимостью исходного субстрата в воде. Применение HCl в качестве

катализатора для N-нитрозирования соединений **1c**, **1g**, **13a**, **14a** привело к образованию соответствующих продуктов **39b**, **39c**, **39e**, **40c** с выходами, сопоставимыми с результатами, полученными при использовании ОЭДФ. Однако 2-нитрозо-1,5-дифенилгликольурил **39d** в присутствии HCl синтезировать не удалось.

Процедура синтеза достаточно проста в исполнении, проходит в водной гетерофазной среде, что свойственно для процессов N-нитрозирования [227], без использования агрессивных кислот.

3.1.5 Синтез кукурбит[6]урилы с использованием ОЭДФ

В разделах 3.1.1–3.1.2 было показано, что процесс гетероциклизации эффективно протекает в присутствии ОЭДФ. Впервые нами был успешно синтезирован кукурбит[6]урил **63b** с использованием ОЭДФ в качестве катализатора вместо традиционных неорганических кислот (см. рисунок 3.1.18). В ходе реакции гликольурил и параформ применялись в молярном соотношении 1:2, при этом количество катализатора ОЭДФ составляло двукратный избыток по отношению к гликольурилу **1a**. Синтез проводился в соответствии с общепринятой методикой [228].

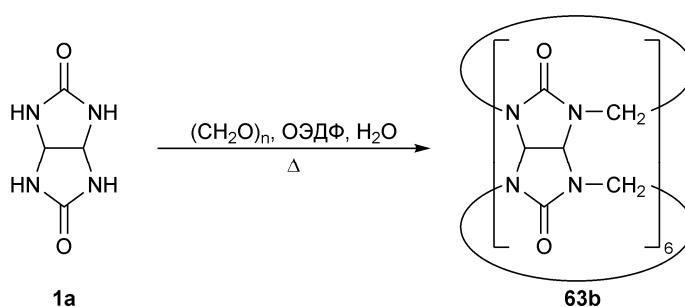


Рисунок 3.1.18 – Схема синтеза кукурбит[6]урилы **63b** с использованием ОЭДФ

В ходе синтеза кукурбит[6]урилы **63b** гомогенизация реакционной смеси наблюдалась уже спустя 5 минут после начала реакции. Как продемонстрировано в наших предыдущих исследованиях [220] и в разделах 3.1.1–3.1.3, ОЭДФ

способствует ускоренному растворению гликольурила **1a**, что существенно интенсифицирует процесс конденсации.

На 20-й минуте реакции в растворе начали формироваться осадки, которые, как предполагается, представляют собой промежуточные олигомеры **63–dim**, **63–trim** и **63–tetr**, участвующие в процессе образования кукурбит[6]урила. Гипотетические структуры данных соединений представлены на рисунке 3.1.18. Реакционную смесь нагревали в течение 20 часов, после чего оставляли на 24 часа для кристаллизации. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали горячей водой.

Анализ реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР продемонстрировал полное превращение реагента **1a** в указанных условиях, что подтверждается отсутствием в спектре характерных сигналов, соответствующих гликольурилу **1a**. При охлаждении промывного раствора наблюдалось образование осадков промежуточных олигомеров **63 (dim, trim, tetr)** (рисунок 3.1.19). Спектральные характеристики олигомеров **63(dim, trim, tetr)** представлены в таблице 3.1.8.

Использование ОЭДФ способствует формированию ациклических промежуточных соединений, что создает благоприятные условия для термодинамически выгодной циклизации в водной среде и последующего образования кукурбит[n]урилов. Данное предположение подтверждается обнаружением линейных олигомеров **63 (dim, trim, tetr)**, что было установлено в ходе наших предыдущих исследований. Кукурбит[6]урил **63b** является основным продуктом реакции, благодаря деформации и образованию внутримолекулярных водородных связей (рисунок 3.1.20) [228].

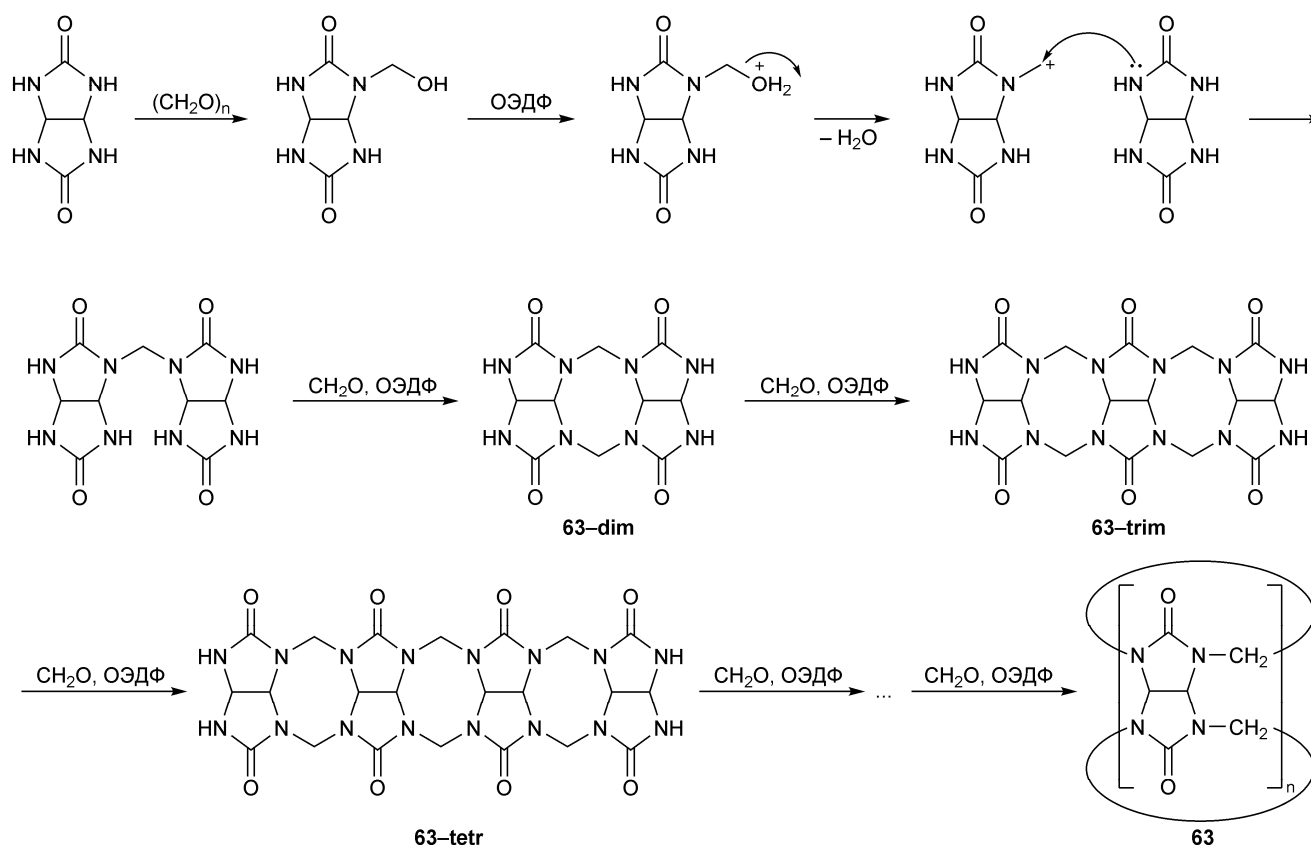


Рисунок 3.1.19 – Траектория образования олигомеров в синтезе кукурбит[6]урила с использованием ОЭДФ

Таблица 3.1.8 – Спектральные характеристики олигомеров **63(dim, trim, tetr)**

Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
	¹ H	¹³ C	
NH	7.68–7.99	–	3232
CH–CH	5.26–5.60	70.3	
–CH ₂ –	4.24–4.90	51.5	
>C=O	–	156.3	1673

Синтезированный кукурбит[6]урил **63b**, равно как и ациклические структуры **63(dim, trim, tetr)** нерастворимы в воде, в связи с чем выделение целевого продукта **63b** представляет собой довольно сложную процедуру. В ИК-спектре получаемого в ходе синтеза осадка наблюдаются характеристические полосы поглощения карбонильных групп линейных олигомеров **63(dim, trim, tetr)** (1675 см⁻¹) и карбонильных групп Q6 **63b** (1712 см⁻¹). Смещение в область коротких длин волн

полосы поглощения карбонильной группы кукурбит[6]урилы обусловлено резонансом отрицательного заряда карбамидной группы полости **63b**.

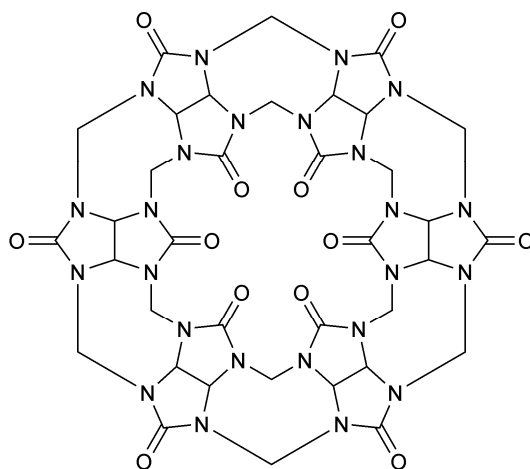


Рисунок 3.1.20 – Структура кукурбит[6]урилы **63b**

Выделение кукурбит[6]урилы **63b** осуществляли в соответствии с методикой, описанной в работе [228]. Полученный осадок растворяли в коммерческой соляной кислоте (37 % масс.) при нагревании до кипения, после чего гомогенный раствор выдерживали в течение 7 дней при температуре +4 °С. В результате были получены бесцветные гексагональные кристаллы гидрата кукурбит[6]урилы, структура которых была подтверждена методом ЯМР-спектроскопии (рисунок 3.1.21).

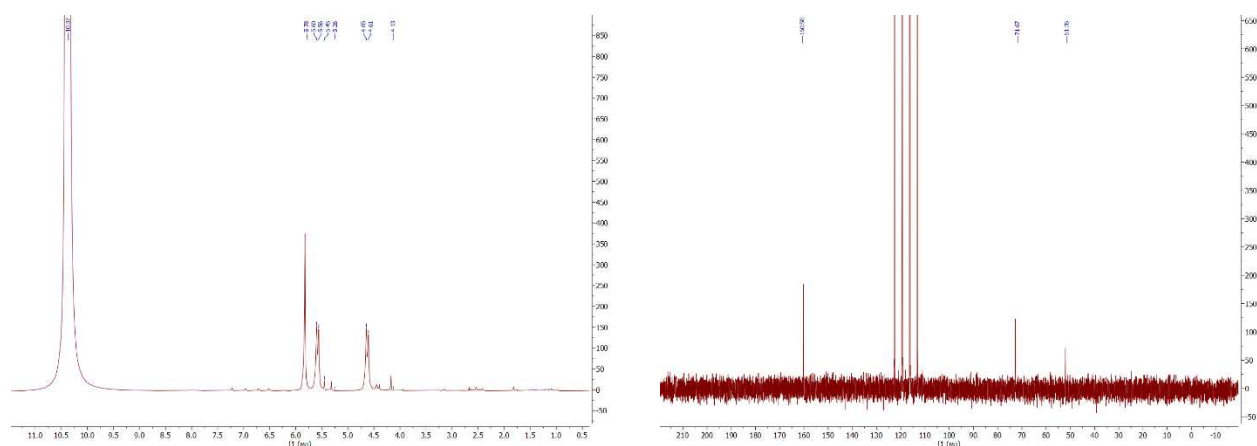


Рисунок 3.1.21 – Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированного СВ[6] **63b**

Ввиду низкой растворимости кукурбит[6]урилы **63b** в стандартных растворителях, ЯМР-спектры регистрировали в растворе трифлюороборной кислоты.

Полученные спектры ЯМР кукурбит[6]урила **63b** полностью соответствуют данным, зарегистрированным в дейтерированной соляной кислоте [228, 229].

Помимо анализа методом спектроскопии ЯМР мы проанализировали фазовый состав полученных кристаллов гидрата СВ[6] методом РФА (рисунок 3.1.22). Нами установлено, что кристаллическая структура и фазовый состав гидрата кукурбит[6]урила, синтезированного в присутствии ОЭДФ, идентичны характеристикам гидрата кукурбит[6]урила, полученного с использованием HCl в качестве катализатора [228].

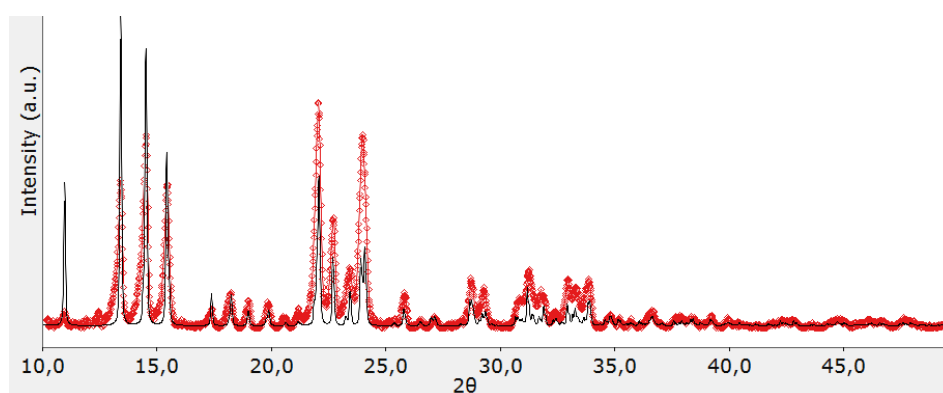


Рисунок 3.1.22 – Дифрактограмма образца СВ[6] **63b** (красный спектр) и теоретическая картина гидрата Q6, (чёрный спектр), полученная из базы данных <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер 883372

Так, в нашей работе впервые удалось синтезировать кукурбит[6]урил **63b** в присутствии ОЭДФ в водной среде. Установлено, что ОЭДФ способствует формированию линейных олигомерных структур с гликольурильными звеньями, а также их циклизации в кукурбит[*n*]урилы. Наиболее устойчивый и предпочтительный кукурбит[6]урил был получен с выходом 20 %. Основными преимуществами использования ОЭДФ являются мягкие условия синтеза и высокая скорость образования кристаллической структуры гидрата кукурбит[6]урила СВ[6] **63b**.

Способность гликольурила **1a** к формированию линейных олигомеров отдельно подтверждена нами в работе [230]. Конденсацию гликольурила **1a** с формальдегидом проводили в кислой среде в эквимольных соотношениях или в избытке формальдегида (рисунок 3.1.23).

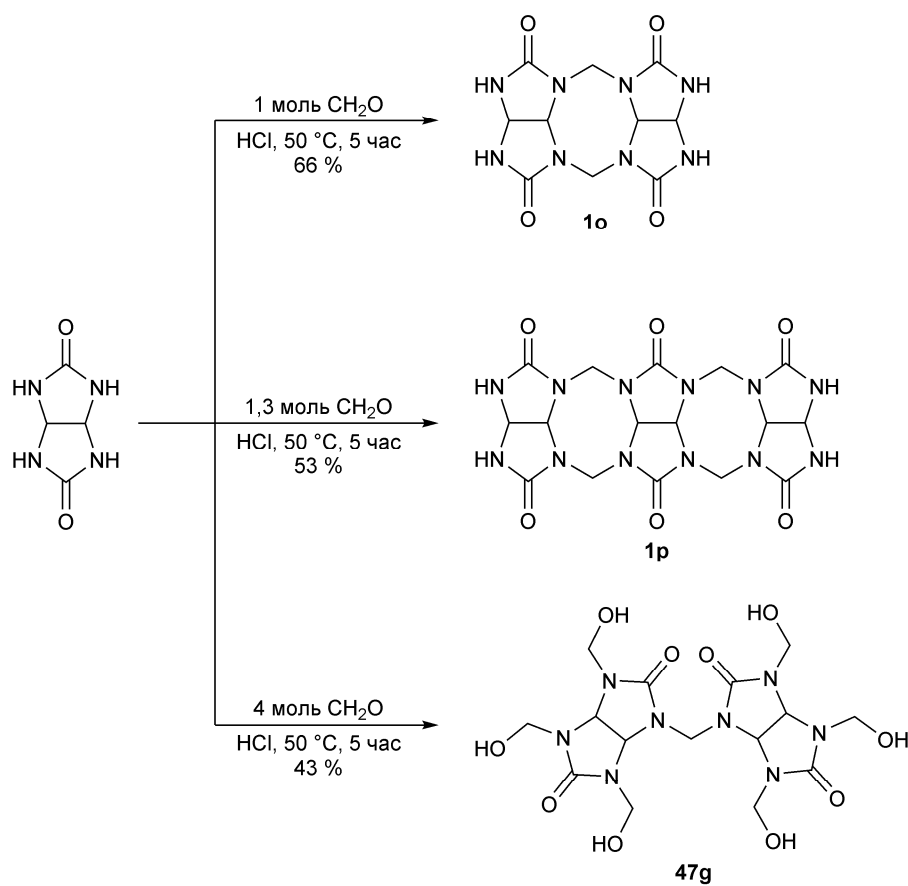


Рисунок 3.1.23 – Схема синтеза олигомеров **1o–p**, **47g** с использованием гликольурила **1a** и формальдегида

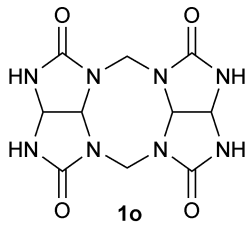
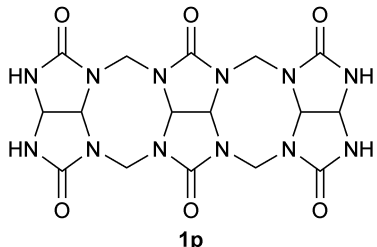
Доказательство структуры соединений **1o–p** проводили методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР (таблица 3.1.9).

В ходе синтеза соединений **1o–p** при температуре $50\text{ }^\circ\text{C}$ в условиях кислотного катализа наблюдается образование незначительного количества труднорастворимого осадка, природа которого осталась неидентифицированной.

Для тримера **1p** возможны три пространственные конфигурации: эндоструктура, эндоэкзоструктура и экзоструктура [24]. Очевидно, что эндоинтермедиат [153] обладает более высокой устойчивостью по сравнению с экзоэндо- и экзоструктурами, что обусловлено ион-дипольными взаимодействиями и водородными связями между карбонильными группами эндосоединения и протонами, а также катионами, которые стабилизируют эндоконформацию в растворе. Именно такие структуры, обладающие соответствующей длиной

олигомерной цепи, могут участвовать в процессе циклизации, приводя к образованию макроциклических молекул, таких как кукурбит[n]урил.

Таблица 3.1.9 – Спектральные характеристики соединений **1o–p**

Соединение	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (D ₂ O)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
	¹ H	¹³ C	
 1o	5.38–4.06 (N–CH ₂ –N) 5.66–5.61 (д, CH–CH)	51.46 (N–CH ₂ –N) 70.25 (CH–CH) 156.9 (C=O)	3420 (NH) 1710 (C=O)
 1p	5.36–4.41 (д, N–CH ₂ –N) 5.49 (с, CH–CH) 5.66–5.61 (д, CH–CH)	54.48 (N–CH ₂ –N) 73.27 (CH–CH) 159.31 (C=O)	3421 (NH) 1706 (C=O)
Примечание: в протонном спектре не обнаружены сигналы NH-групп, что обусловлено дейтерообменом с растворителем			

Следует отметить, что образование димера **47g** в процессе конденсации при избытке формальдегида указывает на затруднение формирования макромолекул. Это связано с тем, что гидроксиметильные концевые группы препятствуют дальнейшей конденсации из-за отсутствия реагентов со свободными NH-группами. Данное обстоятельство может объяснять отсутствие нерастворимых осадков, которые обычно свидетельствуют о формировании макромолекулярных систем, даже при длительной реакции и повышенной температуре.

Подчеркнём, что доказательством ступенчатого протекания процесса олигомеризации гидроксиметильных производных гликольурила служит непосредственно образование димера **47g**, что препятствует дальнейшему протеканию конденсации.

Строение **47g** подтверждали с помощью спектральных данных (таблица 3.1.10).

Таблица 3.1.10 – Спектральные характеристики соединения **47g**

Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
	¹ H	¹³ C	
>CH–CH<	5.63 (д)	73.27	
	5.40 (д)	66.87	
–CH ₂ OH	4.09 (дд)	64.65	3442
>N–CH ₂ –N<	3.19 (с)	54.48	
>C=O	–	158.75	1673
		159.30	

3.1.6 Синтез производных гликольурила и глиоксалевой кислоты

Известно, что гликольурил **1a** способен вступать в различные реакции конденсации с соединениями, содержащими карбонильный фрагмент, например, с формальдегидом в щелочной среде [129] или при действии кислых катализаторов с образованием макроциклических кавитандов – кукурбитурилов **63** [145]. Большая часть представленных в литературе сведений (подробно представленных в разделе 1) указывают на то, что гликольурил **1a** применяется при получении перспективных композиционных материалов и полимеров в основном в виде гидроксиметильных и/или алкоксиметильных производных, которые используются в качестве сомономеров при полимеризации или как кросс-линкеры для различных термореактивных смол.

Однако, в литературе не встречаются сведения о производных гликольурила, содержащих в своём составе одновременно гидроксильную и карбоксильную группы, связанные через один или несколько атомов углерода с атомами азота имидазолидиновых циклов. Такие производные, благодаря наличию двух разных функциональных групп, могут легко вступать в реакции поликонденсации с самыми разными классами органических соединений или самоконденсации с образованием соответствующих полимеров. Использование таких полимеров возможно в различных областях, например, в качестве связующих, способных к дезинтеграции, при получении твёрдых лекарственных форм.

Нами впервые осуществлена конденсация гликольурила **1a** и глиоксалевой кислоты **5p** с получением смеси N-гидроxicарбоксиметилгликольурилов **64a–d** (рисунок 3.1.24).

Гликольурил подвергали конденсации с глиоксалевой кислотой в мольном соотношении 1:2,5-1:4, соответственно. Расчётные количества гликольурила **1a** суспендировали при перемешивании в растворе глиоксалевой кислоты **5p** при температуре 90 °C до полной гомогенизации. Далее температуру понижали до 60 °C и аккуратно высушивали до полного удаления воды. Полученный продукт анализировали методами ГПХ, ВЭЖХ-МС, ЯМР, ИК-спектроскопии.

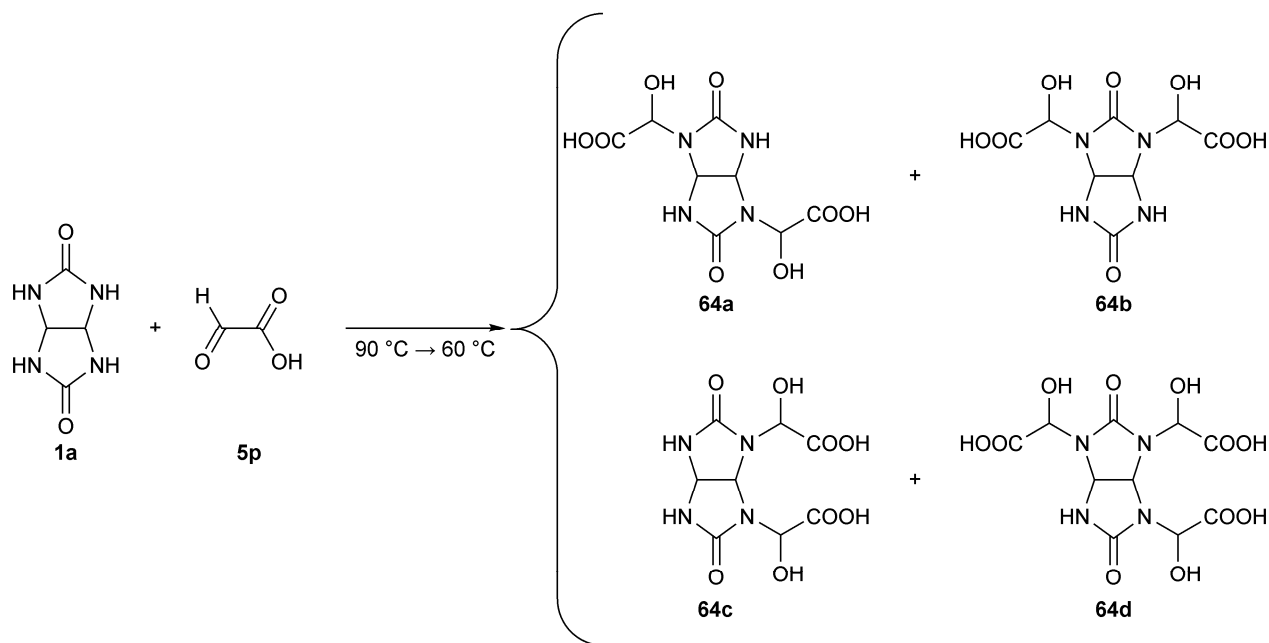


Рисунок 3.1.24 – Схема синтеза N-гидроxicарбоксиметилгликольурилов **64a–d**

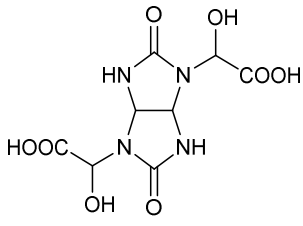
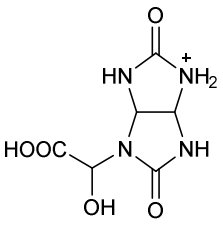
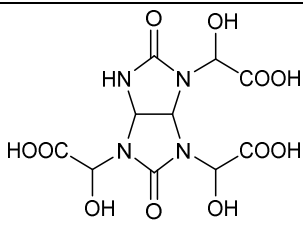
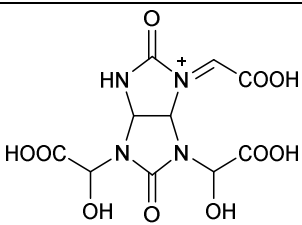
Данные, полученные методами спектроскопии ЯМР и ИК-спектроскопии, представлены в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11 – Спектральные характеристики N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов **64a–d**

Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (D ₂ O)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
	¹ H	¹³ C	
C=O (карбонил.)	–	155–162	1707
C=O (карбоксил.)	–	170–172	1712
ОН			3300
C–O			1242, 1085
NH	8.02	–	764
CH–CH	5.28–5.64	73–76	
CH(OH)COOH	5.15	87.2	

Данные, полученные методами ВЭЖХ-МС и ГПХ, представлены в таблице 3.1.12.

Таблица 3.1.12 – Результаты анализа смеси N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов **64a–d** методами ВЭЖХ-МС и ГПХ

Соединение	ММ, г/моль	Время удерживания в ВЭЖХ-МС анализе	m/z, Да	Ион при фрагментации	Пик на ГПХ анализе
 64a	290,188	2,15	217,1		290
 64d	364,223	1,43	347,23		370

3.2 Результаты исследования химических превращений N-замещённых производных гликольурилы

3.2.1 Изучение химических свойств N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурилы

В настоящее время 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазиоцикло[3.3.0]октандион-3,7 (тетрагидроксиметилгликольурил, ТГМГУ **47a**) благодаря своей полифункциональности широко используется для решения различных практических задач [231, 232]. В органическом синтезе тетрагидроксиметилгликольурил **47a** показал себя в качестве незаменимого предшественника для создания ряда макро- и супрамолекулярных объектов [233].

Известно [231], что тетрагидроксиметилгликольурил **47a** в водном растворе неустойчив и склонен к дегидроксиметилированию с выделением формальдегида (рисунок 3.2.1), причём этот процесс интенсифицируется с ростом температуры. Нами выделены и идентифицированы продукты ступенчатого дегидроксиметилирования ТГМГУ **47a** [231].

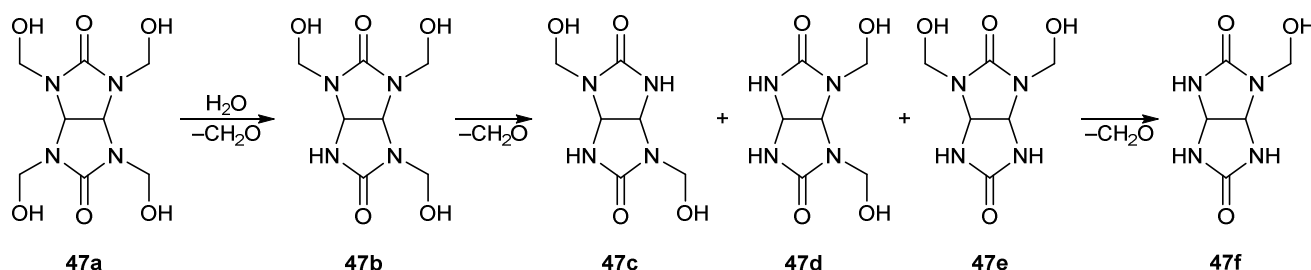


Рисунок 3.2.1 – Схема ступенчатого дегидроксиметилирования тетрагидроксиметилгликольурилы **47a**

Свежеприготовленный образец ТГМГУ **47a** был исследован методами спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$) в растворе ДМСО- d_6 для минимизации гидролитических процессов. Результаты исследования показали, что в спектрах, помимо сигналов основного соединения **47a**, присутствуют пики дегидроксиметилированного продукта — трис(гидроксиметил)гликольурилы **47b**,

содержание которого составляет приблизительно 14% (расчёт по интегральным интенсивностям).

На спектре ^1H ЯМР (рисунок 3.2.2) сигнал при 7.83 м. д. соответствует химическому сдвигу незамещённой аминогруппы. Сигналы при 5.75 м. д. и 6.31 м. д. ассоциированы с ОН-группами трис(гидроксиметил)гликолурила **47b**, тогда как дублеты при 5.33 м. д. и 5.47 м. д. относятся к неэквивалентным метиновым протонам СН-СН фрагмента, что обусловлено асимметрией тризамещённой структуры **47b**. Данные наблюдения подтверждают частичную элиминирование формальдегида из исходного соединения **47a** в условиях эксперимента.

При регистрации гетероядерного многосвязного спектра ЯМР ^1H - ^{15}N НМВС (рисунок 3.2.3) были выявлены характерные корреляционные сигналы. Помимо основного кросс-пика, соответствующего атому азота, связанному с протонами СН-СН группы тетрагидроксиметилгликолурила **47a** ($\delta_{\text{H}} = 5.45$ м. д., $\delta_{\text{C}} = 112.57$ м. д.), который также демонстрирует корреляцию с метиленовыми протонами (сигнал при 4.75 м. д.), обнаружен дополнительный сигнал азота в области 90.76 м. д. Указанный сигнал проявляет кросс-пик с дублетом при $\delta_{\text{H}} = 5.47$ м. д., что соответствует спектральной картине трис(гидроксиметил)гликолурила **47b**. Наблюдаемые корреляции подтверждают наличие структурных изменений, связанных с частичным элиминированием формальдегида в исходном соединении **47a**.

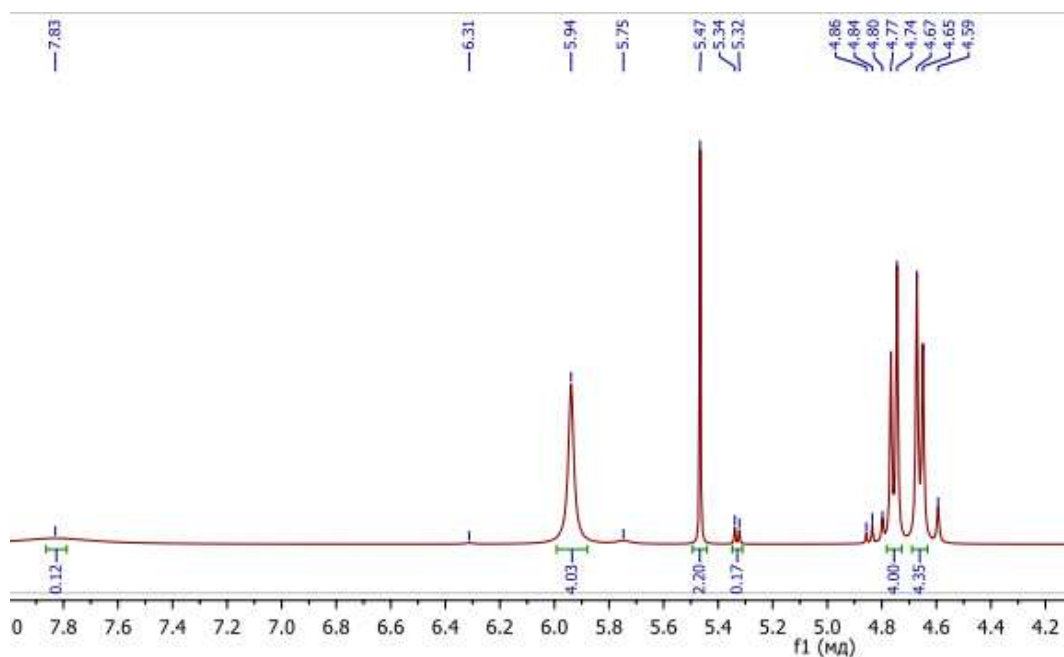


Рисунок 3.2.2 – Спектр ЯМР ^1H тетрагидроксиметилгликольурилы **47a**

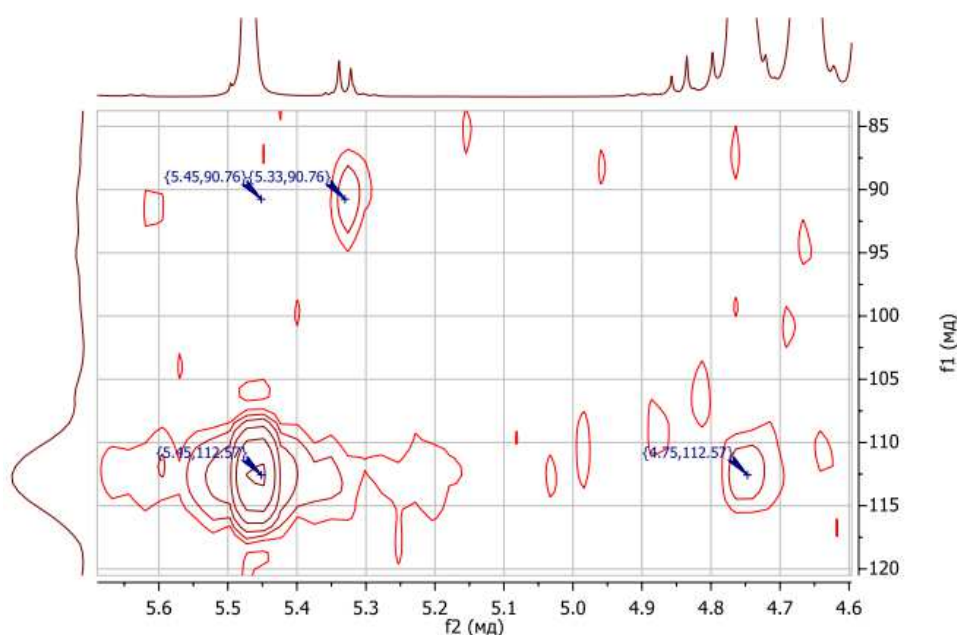


Рисунок 3.2.3 – ^1H – ^{15}N HMBC ЯМР спектр образца тетрагидроксиметилгликольурилы **47a**

Для проведения анализа ТГМГУ **47a** методом ВЭЖХ были подготовлены водные растворы свежесинтезированного соединения **47a**. Для минимизации процессов гидролиза равновесие реакции целенаправленно смещали в сторону реагентов, используя смесь формальдегида и деионизированной воды в массовом соотношении 1:9. Полученный раствор подвергли хроматографическому

разделению, в результате чего была зафиксирована хроматограмма анализируемой пробы, отражающая стабильность системы в выбранных условиях. Результаты приставлены в таблице 3.2.1.

На основании представленных данных (рисунок 3.2.1–3.2.2; таблица 3.2.1) можно заключить, что даже свежеприготовленный образец ТГМГУ **47a** склонен к элиминированию формальдегида с образованием соединения **47b** при хранении, в процессе пробоподготовки и в условиях хроматографического анализа. В дальнейшем были исследованы пробы водных растворов ТГМГУ **47a**, которые подвергались различным условиям обработки для оценки их влияния на стабильность соединения **47a** (таблица 3.2.1).

Результаты идентификации гидроксиметилпроизводных методом ВЭЖХ (таблица 3.2.1) согласуются с данными, представленными в литературе [234], где изучались продукты конденсации гликольурила с формальдегидом в процессе синтеза гидроксиметильных производных гликольурила. Однако следует отметить, что в указанной работе ТГМГУ **47a** не был исследован как отдельное соединение. Кроме того, в указанной работе упоминается наличие только одного ди(гидроксиметил)производного гликольурила **47d**, тогда как присутствие соединений **47c** и **47e** (рисунок 3.2.1) не обсуждается, несмотря на их вероятное образование в реакционной смеси.

Из данных, представленных в таблице 3.2.1 следует, что при анализе пробы 1 основным процессом является дегидроксиметилирование ТГМГУ **47a** с образованием преимущественно тризамещённого гидроксиметилгликолурила **47b**. При добавлении воды (анализ пробы 2) на хроматограмме появляются пики, соответствующие дизамещённым производным **47c–e**. В случае длительного воздействия воды (анализ пробы 3, выдержка 45 минут) концентрация ТГМГУ **47a** практически уравнивается с содержанием соединения **47b**, при этом концентрации **47c–e** возрастают незначительно. При термической обработке образцов (анализ проб 4 и 5, указанных в таблице 3.2.1) наблюдается увеличение концентрации ди(гидроксиметил)производных **47c–e**, а также появляются сигналы моно(гидроксиметил)гликолурила **47f**. При этом содержание

трис(гидроксиметил)гликолурила **47b** остаётся максимальным в смеси, и только при кипячении (проба 6) его количество начинает снижаться.

Таблица 3.2.1 – Содержание гидроксиметилпроизводных гликольурила **47a–f** по данным анализа ВЭЖХ ($n = 3$, $P = 0.95$)

№ пробы	Описание пробы на анализ	N-гидроксиметильное производное				
		47a	47b	47c–e		47f
		Время удерживания, мин				
		3	2,4	1,8	1,6	1,4
1	Раствор 47a стабилизированный (формальдегид-вода 1 : 9)	95,2	4,5	0,3	–	–
2	Раствор 47a, выдержка 1 мин	73,8	24,7	1,5	0,1	–
3	Раствор 47a, выдержка 45 мин	49,4	44,6	5,9	0,1	–
4	Раствор 47a, выдержка 1 мин при 45 °С	28,9	53,5	17,0	0,7	–
5	Раствор 47a, выдержка 40 мин при 45 °С	21,9	51,2	25,2	1,6	0,1
6	Раствор 47a, выдержка 20 мин при кипячении	7,4	32,2	40,5	19,5	0,5

Следует отметить, что при кипячении в воде тетрагидроксиметилгликольурил **47a** практически полностью подвергается дегидроксиметилированию, оставляя лишь 7,4 % исходного соединения. В результате образуются продукты **47b–f**, среди которых преимущественно представлены дигидроксиметилгликольурилы **47c–e** (19,5–40,5 %), а также незначительное количество моногидроксиметилгликольурила **47f** (0,5 %). (таблица 3.2.1, рисунок 3.2.4).

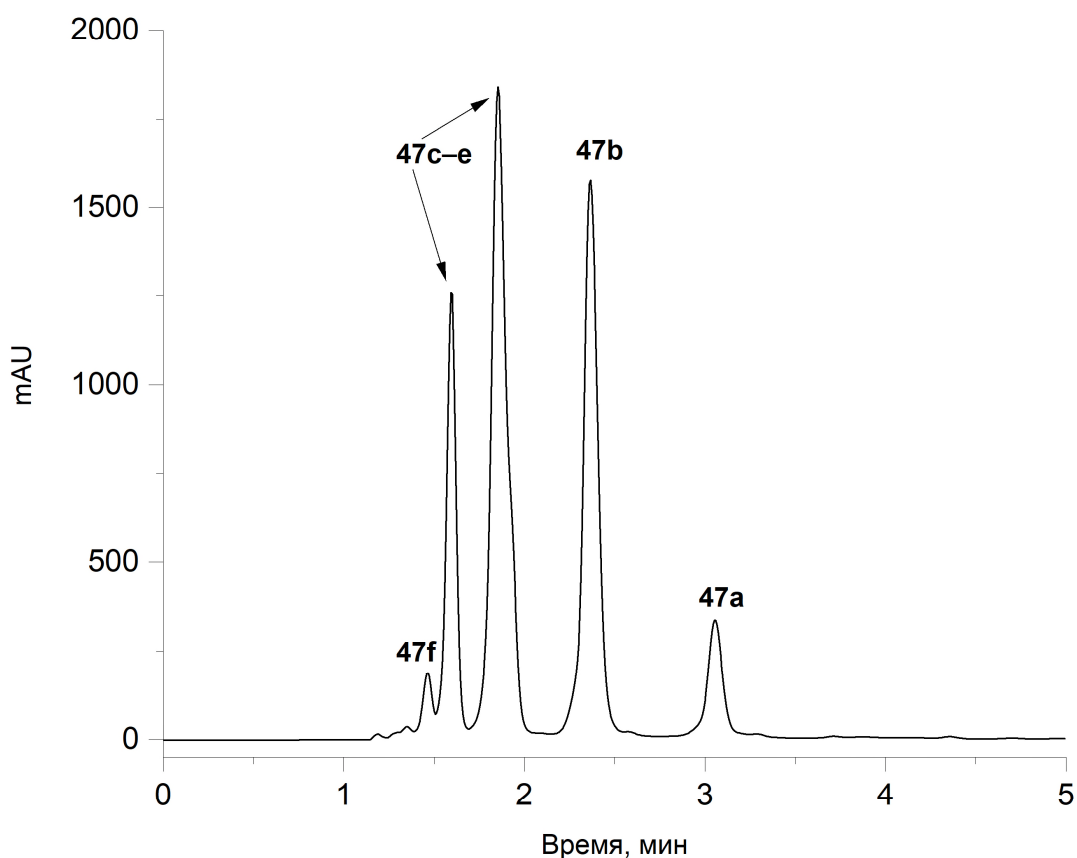


Рисунок 3.2.4 – Результат анализа методом ВЭЖХ смеси продуктов дегидроксиметилирования ТГМУ **47a**

Применяемая для анализа гидроксиметильных производных гликолурилы хроматографическая система и разработанные нами условия анализа продемонстрировали групповую селективность в отношении различных ди(гидроксиметил)гликолурилов **47c–e**, а также обеспечила возможность идентификации гидроксиметилпроизводных **47a–f** в сложной смеси.

Образец 6 (таблица 3.2.1) был исследован методом ЯМР ^1H (растворитель $\text{H}_2\text{O}-\text{D}_2\text{O}$). Однако гидроксиметилпроизводные гликолурилы **47a–f** обладают структурно идентичными функциональными группами, что приводит к наложению их спектральных сигналов, осложняя идентификацию отдельных компонентов. На рисунке 3.2.5 приведён фрагмент спектра ^1H ЯМР, где отображены сигналы метиновых протонов ($\text{CH}-\text{CH}$) в многокомпонентной смеси. Данное явление

подчеркивает сложность анализа систем с близкими химическими сдвигами, характерными для производных с аналогичными заместителями. Очевидно, что интерпретация приведённых химических сдвигов в отсутствие стандартов чрезвычайно затруднена.

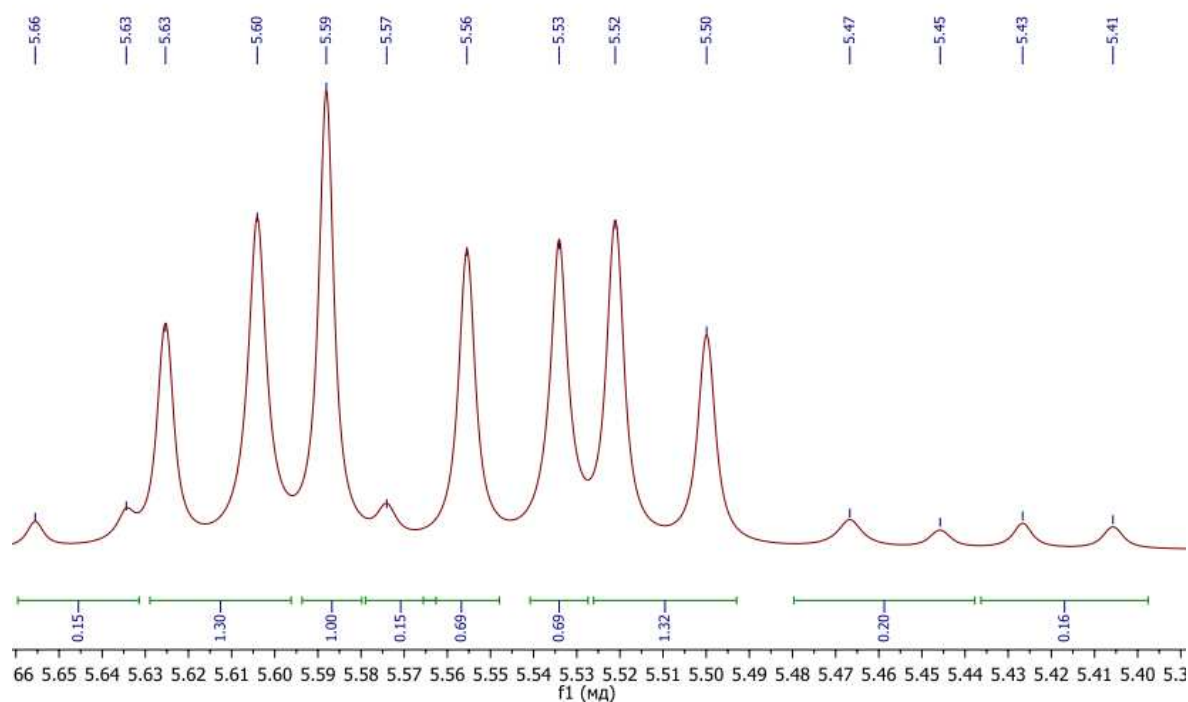


Рисунок 3.2.5 – Химические сдвиги метиновых протонов смеси соединений **47a–f**

Для устранения сложностей, обусловленных наложением сигналов и затрудняющих корреляцию химических сдвигов со структурными особенностями соединений **47a–f**, образец VI был исследован методами двумерной ЯМР-спектроскопии: COSY ^1H – ^1H (рисунок 3.2.6) и HMBC ^1H – ^{13}C (рисунок 3.2.7). Полученные данные позволили установить пространственные взаимодействия ядер, что способствовало однозначной интерпретации спектральных характеристик.

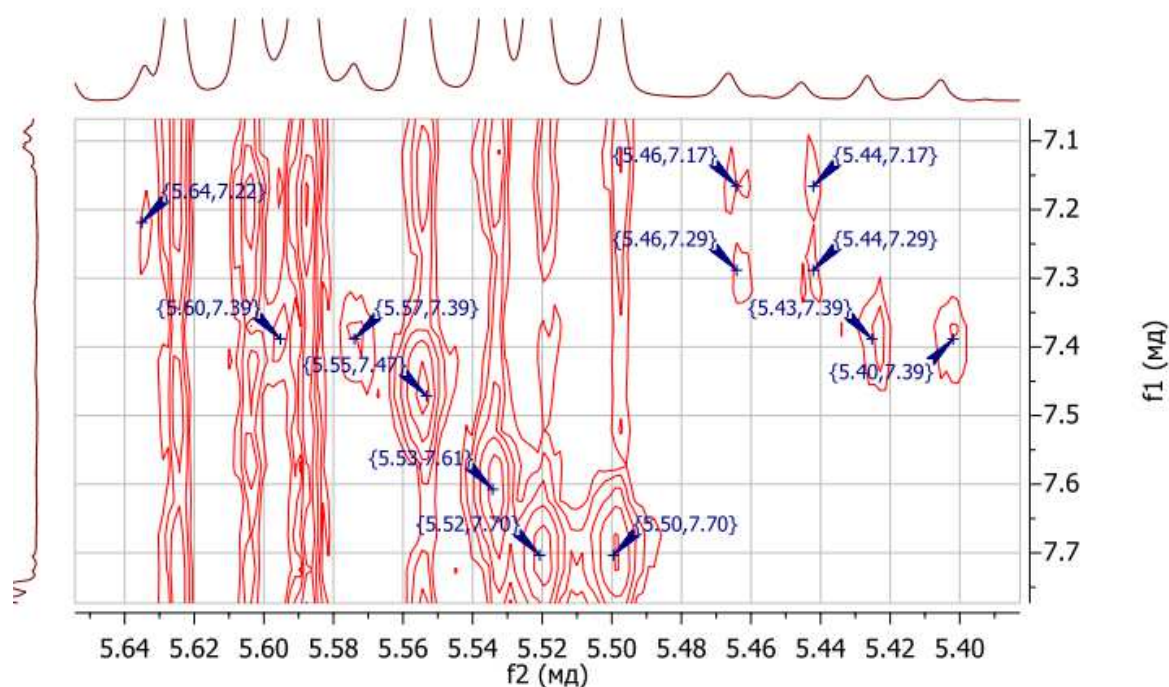


Рисунок 3.2.6 – Фрагменты COSY ^1H – ^1H ЯМР, кросс-пики протонов амидных и метиновых групп для соединений **47a–f**

На основании анализа спектра корреляционной спектроскопии ^1H – ^1H (рисунок 3.2.6), были идентифицированы тип замещения и количество гидроксиметильных групп в структурах соединений **47a–f**. Кросс-пики, соответствующие взаимодействию аминогрупп с метиновыми протонами фрагмента CH – CH , позволили установить расположение функциональных групп. Наблюдаемые значения химических сдвигов (таблица 3.2.2) подтвердили корреляцию между спектральными данными и структурными особенностями исследуемых соединений **47a–f**.

Согласно спектральной картине, представленной на рисунке 3.2.6, метиленовые протоны соединения **47b** проявляют дублетные сигналы в спектре ЯМР, что обусловлено их магнитной неэквивалентностью. Наблюдаемый характерный дублет при δ_{H} 5.50–5.52 м. д. обладает кросс-пиком с сигналом аминогруппы в области δ_{H} 7.70 м. д. В случае соединения **47e** эквивалентные протоны CH – CH фрагмента формируют синглетный сигнал при δ_{H} 5.55 м. д., коррелирующий с двумя аминогруппами (δ_{H} 7.47 м. д.)

Таблица 3.2.2 – Химические сдвиги в спектрах ЯМР соединений **47a–f**

Соединение	¹ H			¹³ C			¹ H– ¹⁵ N HMBC
	CH– CH	CH ₂	NH	C=O	CH– CH	CH ₂	N (DMCO- d ₆)
47a	5.59 (с, 2H)	4.75, 4.66 (оба д, 4H кажд., J = 11.1) 4.85, 4.38 (оба д, 1H кажд., J = 10.8)	–	158.62	70.65	66.29	112.57
47b	5.62, 5.51 (оба д, 1H кажд, J = 8.5)	4.78, 4.71 (оба д, 1H кажд, J = 10.9); 4.61, 4.49 (оба д, 1H кажд., J = 11.0)	7.70 (с, 1H)	160.82 158.30	64.78 65.86	66.32 67.73 62.44	112.57 90.76
47c	5.53 (с, 2H)	Смешанные сигналы 4.35–4.90	7.61 (с, 2H)	160.56	Смешанные сигналы 67.70-64.10		–
47d	5.42, 5.58 (оба д, 1H кажд, J = 8.4)		7.39 (с, 2H)	160.90			
47e	5.55 (с, 2H)		7.47 (с, 2H)	163.47 158.01			
47f	5.45, 5.65 (оба д, 1H кажд, J = 8.4)		7.17 7.29 7.22 (все с, 1H кажд)	160.08 158.30			

Ди(гидроксиметил)гликольурил **47c** с *анти*-расположением гидроксиметильных групп характеризуется синглетным сигналом метиновых (δ_{H} 5.53 м. д.) и аминовых протонов (δ_{H} 7.61 м. д.), которые интегрируются в общий

кросс-пик (δ_{H} 5.53 м. д. – 7.61 м. д.). Для соединения **47d** дублетные сигналы протонов СН–СН (δ_{H} 5.57 м. д. – 5.59 м. д., а также 5.40 м. д. – 5.43 м. д.) проявляют кросс-пики с протонами аминных групп при δ_{H} 7.39 м. д., что указывает на пространственную близость функциональных групп.

Моно(гидроксиметил)гликолурил **47f**, присутствующий в смеси в низкой концентрации, проявляет слабоинтенсивные сигналы. Тем не менее, регистрируются остаточные дублеты: при δ_{H} 5.44 м. д. – 5.46 м. д. (два кросс-пики с аминогруппами δ_{H} 7.17 м. д. и 7.29 м. д.) и при δ_{H} 5.64 м. д. – 5.66 м. д. (корреляция с сигналом δ_{H} 7.22 м. д.). Данные наблюдения подтверждают наличие лишь одной гидроксиметильной группы.

Корреляция между сигналами метиновых протонов СН–СН и карбонильных углеродов С=О в соединениях **47a–f** была подтверждена посредством анализа кросс-пиков, зарегистрированных в спектре гетероядерной многосвязной спектроскопии ЯМР НМВС ^1H – ^{13}C (рисунок 3.2.7). Наблюдаемые взаимодействия свидетельствуют о пространственной близости соответствующих атомов, что согласуется со структурами гидроксиметильных производных гликольурила **47a–f**. Экспериментальные значения химических сдвигов систематизированы в таблице 3.2.2.

На спектре гетероядерной многосвязной спектроскопии ЯМР НМВС ^1H – ^{13}C (Рисунок 3.2.7) наблюдаются корреляционные взаимодействия между сигналами метиновых протонов СН–СН и карбонильных углеродов С=О соединений **47a–f**. Тетракис(гидроксиметил)гликолурил **47a**, характеризующийся симметричной структурой, демонстрирует единственный кросс-пик (δ_{H} 5.59 м. д. – δ_{C} 158.62 м. д.), что подтверждает эквивалентность метиновых протонов и карбонильных центров. Для соединения **47b** дублетные сигналы метиновых протонов (δ_{H} 5.50 м. д. – 5.52 м. д. и δ_{H} 5.61 м. д. – 5.63 м. д.) коррелируют с резонансами двух карбонильных групп (δ_{C} 158.30 м. д. и δ_{C} 160.82 м. д.), что свидетельствует о наличии двух химически неэквивалентных С=О фрагментов.

Молекула **47c** проявляется в спектре синглетом метиновых протонов (δ_{H} 5.53 м. д.), коррелирующим с карбонильным углеродом (δ_{C} 160.56 м. д.).

Ди(гидроксиметил)гликолурил **47d** характеризуется дублетами метиновых протонов (δ_{H} 5.40 м. д. – 5.43 м. д. и δ_{H} 5.57 м. д. – 5.59 м. д.), взаимодействующими с эквивалентными карбонильными группами (δ_{C} 160.90 м. д.). В случае ди(гидроксиметил)гликолурила **47e** синглетный сигнал при δ_{H} 5.55 м. д. взаимодействует с двумя карбонильными углеродами: дизамещённый фрагмент проявляется при δ_{C} 158.01 м. д., тогда как сигнал незамещённого имидазолинового кольца регистрируется при δ_{C} 163.47 м. д.

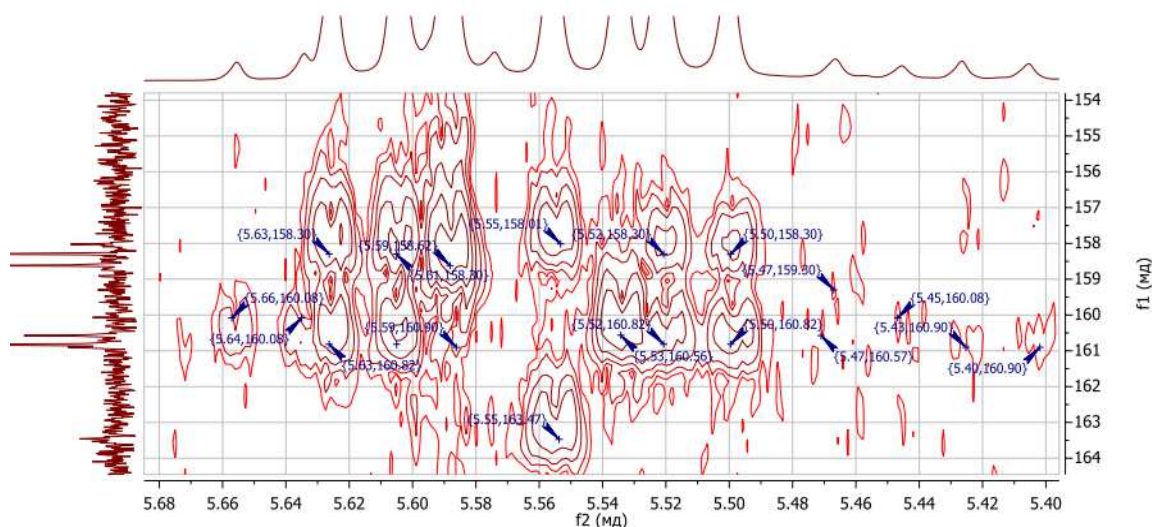


Рисунок 3.2.7 – Фрагмент НМВС ^1H – ^{13}C ЯМР, кросс-пики карбонильных углеродов $\text{C}=\text{O}$ и протонов метиновых $\text{CH}-\text{CH}$ групп соединений **47a–f**

Моно(гидроксиметил)гликолурил **47f**, замещённый гидроксиметильной группой только по одному из четырёх атомов азота, характеризуется дублетом δ_{H} 5.50 м. д. – 5.52 м. д. и δ_{H} 5.64 м. д. – 5.66 м. д.), коррелирующим с карбонильными углеродами при δ_{C} 160.82 м. д. и δ_{C} 160.08 м. д.

Таким образом, нами изучен процесс дегидроксиметилирования тетрагидроксиметилгликольурила **47a**. ТГМГУ **47a** и продукты его дегидроксиметилирования **47b–f** идентифицированы методами ВЭЖХ и ЯМР. Установлено, что в водных растворах ТГМГУ **47a** неустойчив и стремится к процессам дегидроксиметилирования. Наиболее стабильным продуктом гидролитической деструкции **47a** является 2,4,6-тригидроксиметилгликольурил

47b, что может быть обусловлено особенностями формирования внутримолекулярных взаимодействий в молекуле **47a**.

Известно [233], что чаще всего ТГМГУ **47a** используется в реакциях конденсации с аминами по типу Манниха. Данные реакции преимущественно проводились с использованием различных растворителей в щелочной среде и завершались образованием макроазациклических гетероструктур на основе ТГМГУ **47a** [139]. В ряде патентов [235, 236, 237] сообщается о склонности ТГМГУ **47a** к элиминированию формальдегида, что позволило использовать его, например, в качестве биоцидной добавки «Protectol TD» [237]. Однако, способность ТГМГУ **47a** элиминировать молекулу формальдегида до сих пор не использована для изучения реакций с аминами с целью получения соответствующих аминалей. Учитывая склонность ТГМГУ **47a** к дегидроксиметилированию, мы изучили реакции взаимодействия ТГМГУ **47a** с ароматическими аминами и впервые подобным образом получили соответствующие аминали в отсутствие растворителя и без участия кислотно-щелочного катализа (рисунок 3.2.8, таблица 3.2.3).

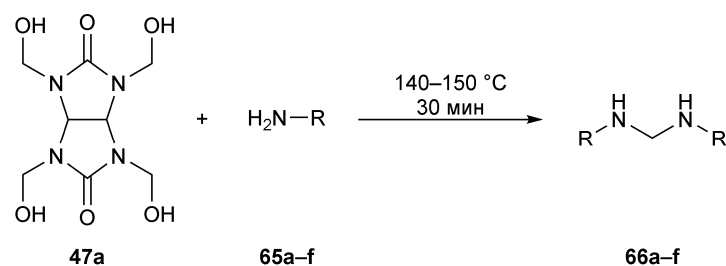


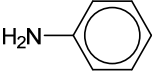
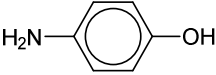
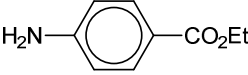
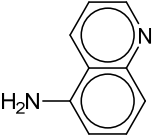
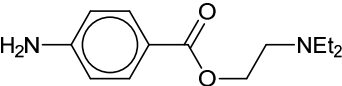
Рисунок 3.2.8 – Схема синтеза аминалей **66a-f**

В ходе исследования реакций ароматических аминов **65a-f** с ТГМГУ **47a** в расплаве (рисунок 3.2.8), мы установили, что, в отличие от ранних сообщений [233], данные процессы приводят не к образованию полигетероциклических азотсодержащих соединений, а главным образом протекает процесс бисаминосочетания, где продуктами **66a-f** являются производные аминов **65a-f**, соединённые метиленовым мостиком, с выходами 44–98 % (таблица 3.2.3).

Как видно из рисунка 3.2.8, при реакциях в расплаве ТГМГУ **47a** выступает не как каркасообразующий субстрат, что показано в работе [233], а проявляет себя

в качестве донора формальдегида. Таким образом, в определённых нами условиях ТГМГУ **47a** склонен к высвобождению формальдегида. На первом этапе происходит образование промежуточных продуктов, что является результатом нуклеофильной атаки аминогруппами соединений **65a–f** карбонильного углерода формальдегида. Последующая конденсация промежуточных продуктов со второй молекулой амина **65a–f** приводит к формированию стабильных аминалей **66a–f** – соединений, содержащих две N-алкилированные аминогруппы, связанные через метиленовый мостик.

Таблица 3.2.3 – Выходы аминалей **66a–f** в зависимости от исходного ариламина **65a–f**

Ароматический амин		Выход аминаля, %
65a		94
65b		44
65c		95
65d		98
65e		97
65f		90

Аминали **65a**, **c**, **d** ранее были получены путём взаимодействия соответствующих аминов **65a**, **c**, **d** с водным формальдегидом и считались первичными продуктами для макроконденсации в нейтральной или слабощелочной среде. Их идентификация затруднялась из-за большого числа сопутствующих продуктов олигомерного строения, особенно при использовании ароматических аминов с алкильными, галогенидными, циано-, amino- и алкоксизаместителями, когда образовывались тримерные и тетрамерные олигомеры [238, 239].

Процесс конденсации формальдегида и анилина **65a** протекает бесконтрольно, и авторы работы [238] получали вещество **66a** при температуре минус 60 °С, чтобы замедлить вторичные процессы олигомеризации. Для селективного получения аминалей **66a, c, d** авторы [239] использовали параформ, однако для получения **66a** требовалось присутствие карбоната натрия в реакционной смеси, в качестве катализатора. Кроме того, авторы [239] отмечают, что некоторые сильные электроноакцепторные заместители в бензольном кольце предотвращали образование олигомерных продуктов, однако они не смогли установить корреляцию между стереоэлектронными свойствами исходного субстрата и условиями реакции.

Проведённые нами реакции получения аминалей **66a–f** с использованием ТГМГУ **47a** не требовали особых условий и отличились высокой селективностью для процессов метиленирования. Сравнительно невысокий выход **66b**, вероятно, связан с тем, что в данном случае протекают преимущественно процессы олигомеризации с образованием продуктов типа фенолформальдегидных смол, как это известно для реакций фенолов с формальдегидом [240]. Кроме того, температура плавления п-аминофенола составляет 186 °С, т.е. в условиях реакции он находился в основном в кристаллическом состоянии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что модельные реакции аминов **65a–f** с формальдегидом, проведённые как в расплаве, так и в растворе, оказались неселективными и привели к образованию среди продуктов реакции макроциклических соединений с неопределённой структурой.

Таким образом, тетрагидроксиметилгликольурил **47a**, благодаря своей способности к дегидроксиметилированию, может использоваться в качестве мягкого и селективного метиленирующего реагента для аминов.

В первом разделе работы описаны способы получения ТГМГУ **47a** [129, 130]. Реакция селективно протекает в щелочной среде с использованием формальдегида. Однако в кислой среде селективность реакции резко снижается ввиду протекания конкурентных процессов макроолигомеризации [132, 241]. Нами установлено, что конденсация формальдегида с гликольурилом **1a** в присутствии ОЭДФ не

протекает, но при этом происходит частичная деструкция гликольурильного каркаса с образованием гидантоина **72a**.

Мы обнаружили, что тетрагидроксиметилгликольурил **47a** в водном растворе в присутствии ОЭДФ димеризуется с образованием продукта **47g**, причём выдержка в указанных условиях не приводит к дальнейшей олигомеризации (рисунок 3.2.9). По-видимому, гидроксиметильные группы **47a** в избытке формальдегида блокируют дальнейшую конденсацию, поскольку отсутствие доступных NH-групп исключает возможность процессов конденсации, необходимых для сборки макромолекул. Указанный факт объясняет отсутствие нерастворимых продуктов даже в условиях продолжительной термообработки, что косвенно подтверждает подавление процессов полимеризации и формирования протяженных сетчатых структур.

Димер **47g** был выделен и идентифицирован в рамках независимого эксперимента, предусматривающего термообработку водного раствора тетрагидроксиметилгликольурила **47a** при температуре 60 °C и pH среды в диапазоне 3÷4.

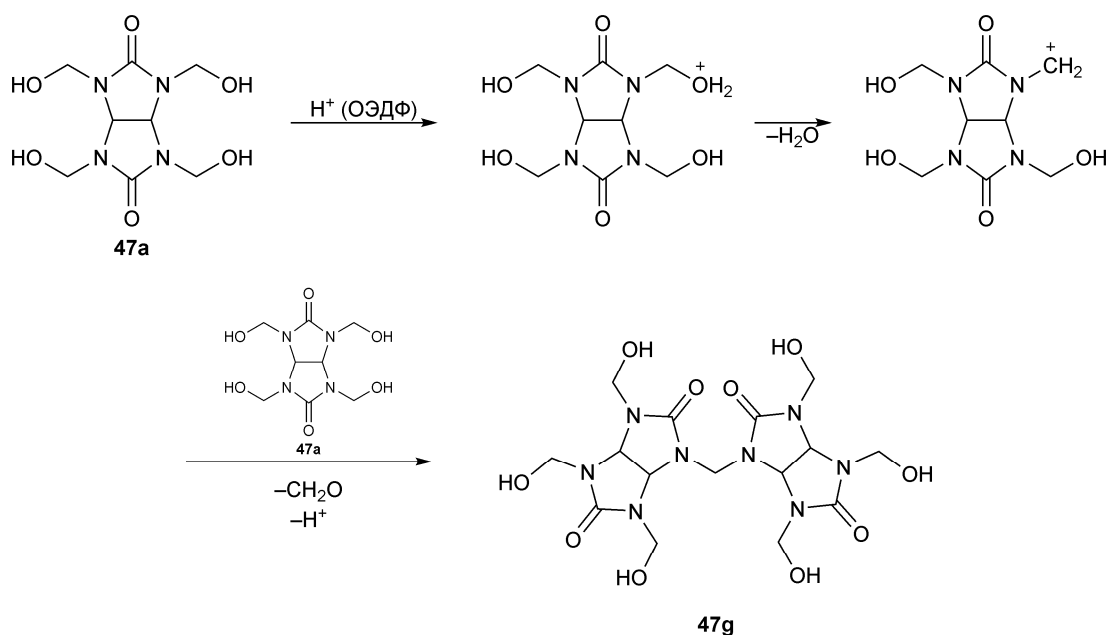


Рисунок 3.2.9 – Схема димеризации тетрагидроксиметилгликольурила **47a**

Структура димера **47g** доказана с привлечением данных ИК- и ЯМР спектроскопии, которые мы приводили в таблице 3.1.10, но считаем уместным их продублировать (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Спектральные характеристики соединения **47g**

Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
	¹ H	¹³ C	
>CH–CH<	5.63 (д) 5.40 (д)	73.27 66.87	
–CH ₂ OH	4.09 (дд)	64.65	3442
>N–CH ₂ –N<	3.19 (с)	54.48	
>C=O	–	158.75 159.30	1673

Тетрагидроксиметилгликольурил **47a** является полифункциональным спиртом. Под действием кислотных катализаторов (HCl, HBr, HNO₃) из него можно синтезировать различные эфиры, которые, в частности, используются как сшивающие добавки в производстве полимеров [138]. Существует возможность синтеза простых эфиров ТГМГУ **51a–d** с использованием гликольурила **1a** без выделения **47a** [242].

Нами была предпринята попытка синтеза простых эфиров **51a–d** на основе ТГМГУ **47a** и соответствующих спиртов (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH) в присутствии ОЭДФ. Однако, в условиях синтеза, помимо ожидаемых эфиров **51a–d**, в продуктах реакции обнаружены продукты олигомерного строения (рисунок 3.2.10).

В результате реакции тетрагидроксиметилгликольурила **47a** с метанолом в присутствии ОЭДФ образовались соединения **51a**, **51a–dim** и **51a–trim** (рисунок 3.2.10). Эти продукты выделяли методом фракционного осаждения при медленном удалении растворителя посредством лиофилизации, при этом более продукты с высокой молекулярной массой выпадали в осадок сразу же по окончании реакции.

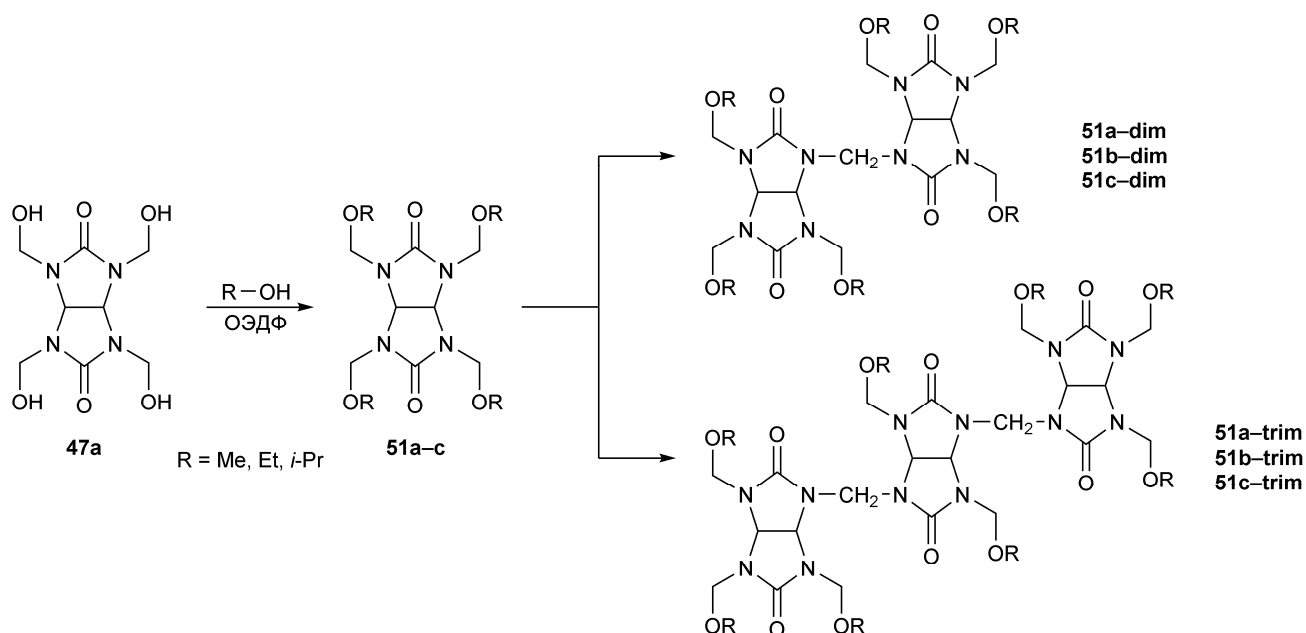
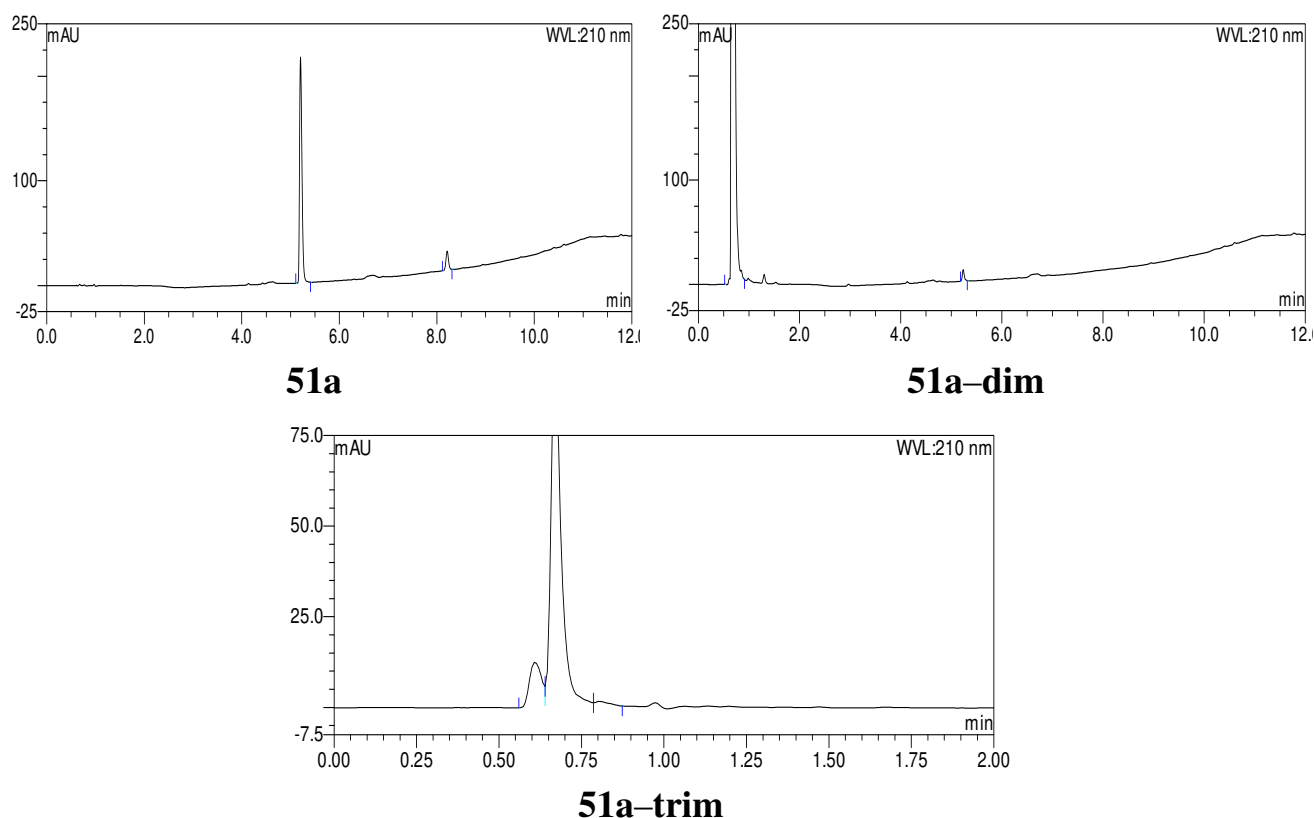


Рисунок 3.2.10 – Схема образования эфиров **51a–d** и олигомеров **51(a–c)dim**, **51(a–c)trim**

Выделенные бесцветные осадки **51a**, **51a–dim**, **51a–trim** имеют различную температуру плавления: 2,4,6,8-тетра(метоксиметил)гликольурил **51a** плавится при 116 °С, что соответствует литературным данным [243], метоксипроизводный димер **51a–dim** имеет температуру плавления 362 °С, метоксипроизводный тример **51a–trim** не плавится, а только разлагается при температуре выше 400 °С. Далее вещества **51a**, **51a–dim**, **51a–trim** анализировались методом ВЭЖХ. (рисунок 3.2.11).

Опираясь на результаты анализа ВЭЖХ веществ **51a**, **51a–dim**, **51a–trim** (рисунок 3.2.11) нами определено, что указанные продукты имеют различное время удерживания, что определённым образом характеризует индивидуальные свойства каждого метоксипроизводного **51a**, **51a–dim**, **51a–trim**. Процентное соотношение компонентов **51a**, **51a–dim**, **51a–trim** показано в таблице 3.2.5.

Рисунок 3.2.11 – Хроматограммы образцов **51a**, **51a-dim**, **51a-trim**Таблица 3.2.5 – Результаты анализа образцов **51a**, **51a-dim**, **51a-trim** методом ВЭЖХ

Образец	T _{пл} , °C	Время удерживания, мин			
		0,65	0,8	5,2	8,2
		Состав			
51a	116	–	–	91,8	8,2
51a-dim	362	–	99,4	0,6	–
51a-trim	>400	99,6	–	0,3	–

Так, согласно данным таблицы 3.2.5, метиловый эфир ТГМГУ **51a** имеет чистоту 91,8 %, где 8,2 %, вероятно, составляет тризамещенный эфир – результат метоксилирования 2,4,6-три(гидроксиметил)гликольурила **47b**, подвергшегося промежуточному дегидроксиметилированию [231].

Согласно данным, полученным методом ВЭЖХ, димерный эфир **51a-dim** отличается высокой степенью чистоты (99,4 %), при этом незначительная доля примесей (0,6 %) соответствует мономерной форме **51a**. Структурная однородность тримерного олигомера **51a-trim** также подтверждена

хроматографически, и составляет 99,6 %, а примесью также выступает эфир **51a**. Наблюдаемое уширение хроматографического пика для соединения **51a-trim** коррелирует с его повышенной молекулярной массой, что характерно для олигомерных структур вследствие ограниченной диффузии в подвижной фазе.

В ИК-спектре метоксипроизводных димера **51a-dim** и тримера **51a-trim** наблюдаются полосы поглощения карбонильной связи амидной группы при 1718 см^{-1} , а также простых эфирных групп при $1170, 1088\text{ см}^{-1}$.

Спектральные ЯМР характеристики тетраметилового эфира **51a**, а также его димера и тримера **51a-dim**, **51a-trim** представлены в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 – Спектры ЯМР соединений **51a**, **51a-dim**, **51a-trim**

Группа	Химический сдвиг, м. д.					
	^1H ($\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$)			^{13}C ($\text{H}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$)		
	51a	51a-dim	51a-trim	51a	51a-dim	51a-trim
CH-CH	5.67 (с. 2H)	5.59 (с. 2H)	5.62 (с. 2H)	68.1	68.1	68.2
CH ₂ OR	4.83 (д. J = 11.4 4H)	4.76 (д. J = 11.3, 8H)	4.78 (д. J = 11.3, 8H)	74.4	74.5	74.5
	4.77 (д. J = 11.4, 4H)	4.73 (д. J = 11.3, 4H)	4.71 (д. J = 11.3, 8H)			
CH ₂ (мост)	–	3.63 (с. 2H)	3.65 (с. 4H)	–	55.3	55.7
CH ₃	3.27 (с. 12H)	3.19 (с. 18H)	3.22 (с. 24H)	55.3	55.6	55.4
C=O	–	–	–	159.3	159.3	159.4

В спектральных данных ЯМР олигомеров **51a-dim**, **51a-trim** можно отметить различия по сравнению со спектром тетраметилового эфира **51a** за счёт появления химических сдвигов, присущих метиленовым группам, которые связывают бициклические фрагменты.

Нами впервые установлено, что в синтезе гомологов: тетраэтокси- **51b**, тетраизопропокси- **51c** и тетрабутокси- **51d** производных гликольурилы – веществ, которые являются жидкостями в обычных условиях, также образуются побочные

кристаллические осадки, данные о которых в литературе к настоящему времени отсутствуют. В большинстве стандартных органических растворителей олигомеры эфиров **51b–d** практически нерастворимы, и в спектрах ЯМР можно наблюдать только низкоинтенсивные сигналы, соответствующие присутствию заместителей. ИК-спектры полученных олигомеров имеют плохое разрешение. В связи с этим структуры олигомеров эфиров **51b–d** на сегодняшний день нам установить не удалось.

Таким образом, в настоящем подразделе продемонстрированы разнообразные синтетические возможности использования тетраметилолгликольурилы **47a**. Такой набор химических свойств обусловлен, в первую очередь, лёгкостью дегидроксиметилирования соединения **47a**. Благодаря этому ТГМГУ **47a** выступает в качестве «строительного блока» для создания различных макромолекул. Также отметим, что продукты дегидроксиметилирования легко регенерируются до ТГМГУ **47a**, вследствие простоты замещения амидного протона на гидроксиметильную группу.

3.2.2 Изучение ацетилирующих свойств N-ацетильных производных гликольурилы

Тетраацетилгликольурил **37a**, благодаря способности к дезацетилированию, способен выступать в качестве мягкого ацетилирующего агента, что делает его привлекательным соединением для функционализации природных и биологических соединений. Нами впервые показана способность ТАГУ **37a** к ацетилированию тритерпеновых спиртов – бетулина **67a**, аллобетулина **67b** и холестерина **67c**. Образующиеся эфиры **68a–c**, благодаря хорошей растворимости в хлороформе, легко отделяются от диацетилгликольурилов **37c–d**. Указанные реакции синтеза эфиров **68a–c** легко протекают и при механохимической активации в течение 10 минут (рисунок 3.2.12).

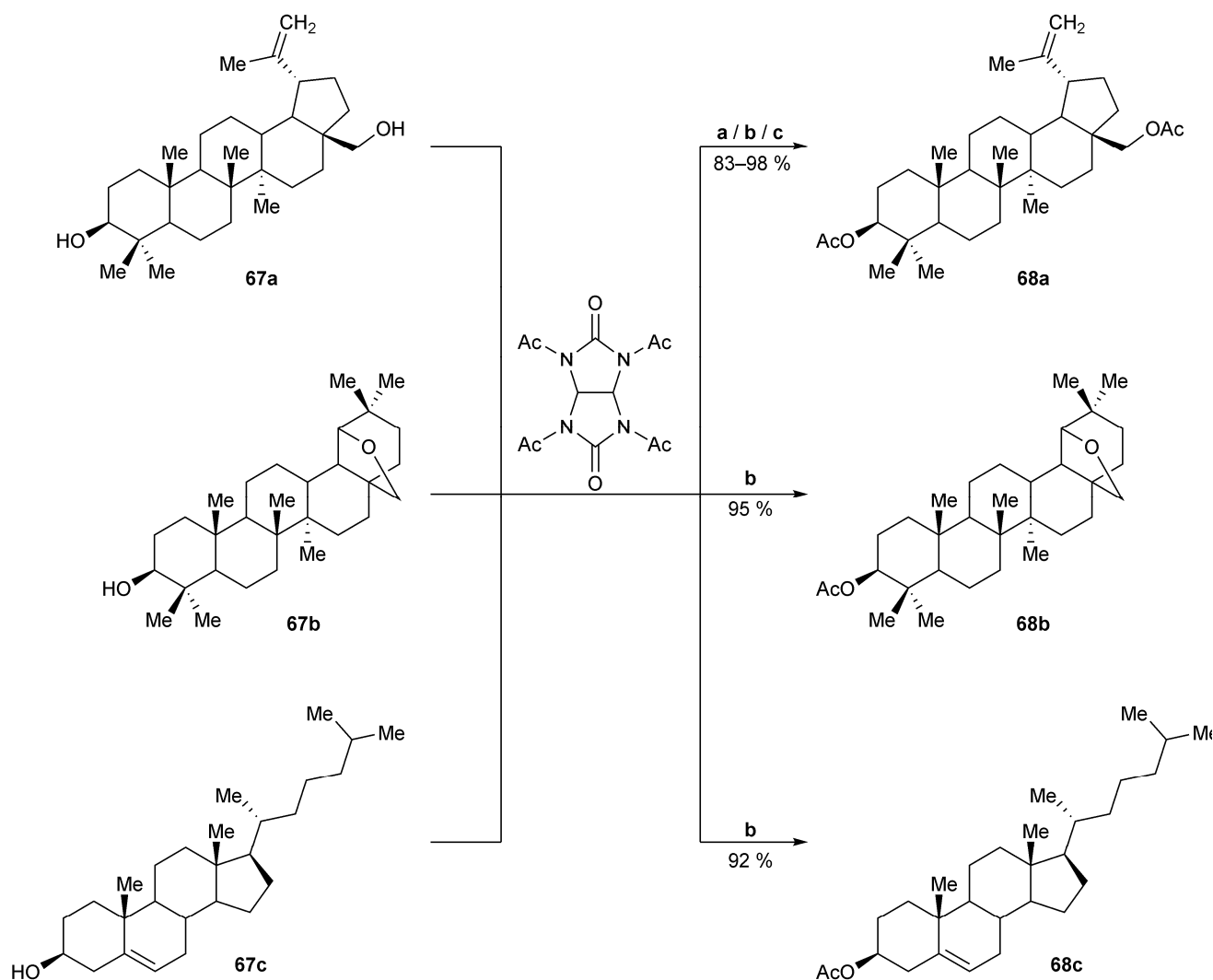


Рисунок 3.2.12 – Схема образования эфиров **68a–c** с использованием тетраацетилгликолюрида **37a**:

a – *p*-TsOH, CHCl₃, 70 °C, 2 часа

b – CF₃COOH, CHCl₃, 70 °C, 1-1,5 часа

c – *p*-TsOH, диоксан, 25 °C, механохимическая активация, 10 минут

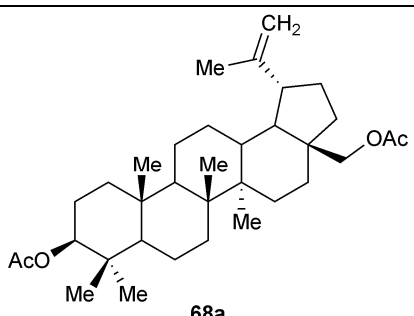
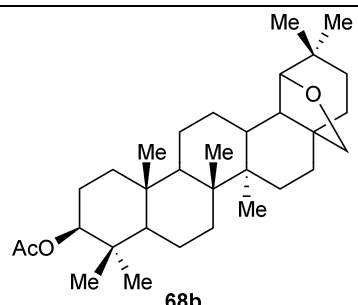
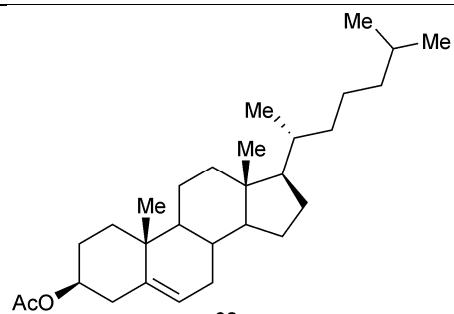
Бетулин **67a** образует соответствующий диацетат **68a** при кипячении в хлороформе с катализаторами *p*-TsOH или CF₃COOH. В обоих случаях выход диэфира **68a** достаточно высокий, однако в случае применения в качестве катализатора трифторуксусной кислоты, процесс приводит к образованию диэфира **68a** с выходом 98 % всего за 60 минут, в то время как при использовании *p*-TsOH время реакции вдвое дольше, а выход составляет 89 %.

Реакции О-ацетилирования спиртов **67b–c** протекают несколько по-другому. В случае использования в качестве катализатора CF₃COOH выходы, близкие к количественным (95 % для ацетата аллобетулина **68b** и 92 % для ацетата

холестерина **68c**), достигались в течение полутора часов. Однако в случае использования *p*-TsOH после шести часов проведения реакции выходы эфиров **68b–c** не превышали 20 %.

Структуры соответствующих эфиров **68a–c** подтверждали методами ИК- и ЯМР спектроскопии, данные представлены в таблице 3.2.7.

Таблица 3.2.7 – Результаты определения структуры эфиров **68a–c**

Продукт	Группы	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (DMSO-d ₆)		Характеристические полосы поглощения в ИК-спектре, см ⁻¹
		¹ H ЯМР, м. д.	¹³ C ЯМР, м. д.	
 68a	Me–C=O	2.04, 2.07	21.1, 21.4	3071 (=C–H) 1740 (C=O) 1650 (C=C) 1246, 1086 (C–O–C)
	C=O	–	170.0, 171.6	
 68b	Me–C=O	2.08	21.4	2924–2856 (–CH ₃ и –CH ₂) 1726 (C=O) 1247, 1023 (C–O–C)
	C=O	–	171.15	
 68c	Me–C=O	1.99	21.46	2924–2855 (–CH ₃ и –CH ₂) 1727 (C=O) 1643 (C=C) 1247, 1032 (C–O–C)
	C=O	–	170.65	

Кипячение спиртов **67a–c** с тетраацетилгликольурилом **37a** в течение 24 часов в отсутствие катализатора (*p*-TsOH или CF₃COOH) не приводило к

образованию соответствующих эфиров **68a–c**, равно как и перемешивание вышеуказанных спиртов **67a–c** с тетраацетилгликольурилом **37a** в присутствии катализатора при комнатной температуре.

В рамках разработки новых методик ацетилирования нами был предложен подход, в котором в качестве ацетилирующего реагента используется тетраацетилированное производное ТГМГУ **47a** – тетраацетоксиметилгликольурил (ТАМГУ) **69**, являющееся производным уксусной кислоты и ТГМГУ **47a**. Синтез ТАМГУ **69** проводили по типовой методике [244] с использованием пиридина в качестве основного катализатора (рисунок 3.2.13). Продукт **69** получается с выходом 95 %.

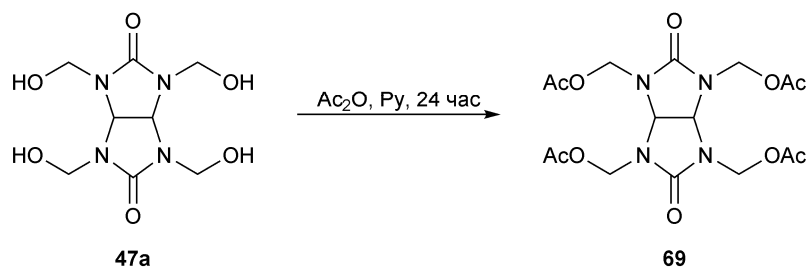


Рисунок 3.2.13 – Схема образования тетраацетоксиметилгликольурила **69**

В нашей работе впервые проверена возможность ацетилирования различных аминов с помощью тетраацетоксиметилгликольурила **69**. Показано, что ТАМГУ **69** является мягким ацетилирующим агентом как в растворе, так и в условиях механохимической активации (рисунок 3.2.14). Отметим, что полнота ацетилирования аминов **65a**, **70a–d** при проведении реакции в растворе достигается в течение 60 минут, при механохимической активации – в течение 5 минут при комнатной температуре.

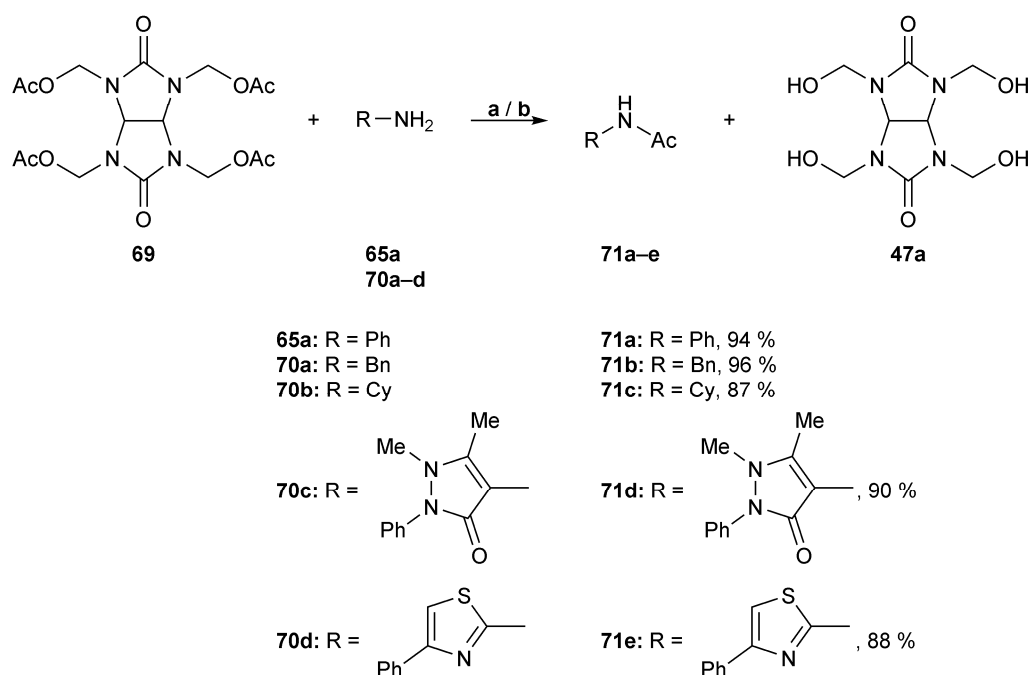


Рисунок 3.2.14 – Схема ацилирования аминов **65a**, **70a–d** с помощью тетраацетоксиметилгликольурилы **69**:

a – CH₂Cl₂, 40 °C, 1 час

b – 25 °C, 5 мин, механохимическая активация

Структуру амидов **71a–e** подтверждали спектральными методами (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Спектральные характеристики соединений **69**, **71a–e**

Продукт	Группа	Химические сдвиги в спектрах ЯМР (CDCl ₃)		Полосы поглощения в ИК-спектре
		¹ H, м. д.	¹³ C, м. д.	
 69	Me–CO	2.07	20.8	1220 (AcO–) 1184 (AcO–)
	C=O (карбонил.)	–	156.0	
	C=O (карбоксил.)	–	171.09	
71a–e	Me–CO	1.90–2.20	23–25	3330–3225 (NH) 1695–1650 (C=O)
	NH	6.0–9.1	–	
	C=O	–	169–170	

Таким образом, в третьей главе описаны пути получения гликольурилы и его наиболее ценных производных и приведены результаты изучения их отдельных

химических свойств. Изученные процессы служат надёжной основой для организации производства указанных соединений на пилотных и промышленных установках.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРАКТИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ГЛИКОЛЬУРИЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

4.1 Применение гликольурила в качестве модификатора КФС для получения низкотоксичных ДСП

4.1.1 Разработка способа модификации КФС гликольурилом

На производстве древесных композиционных материалов конструкционного назначения широко применяются карбаминоформальдегидные смолы (КФС), которые имеющие самое широкое распространение из множества термореактивных поликонденсационных полимеров. Древесно-стружечные плиты (ДСП) являются значительной частью продукции, производимой с использованием указанных смол. Карбаминоформальдегидные смолы (КФС) представляют собой термореактивные полимеры, синтезируемые методом ступенчатой поликонденсации карбамида и формальдегида в водной среде. Процесс осуществляется при варьируемых мольных соотношениях реагентов и контролируемых изменениях кислотности среды на различных стадиях реакции. В сравнении с иными конденсационными связующими, КФС выделяются экономической эффективностью и доступностью сырьевой базы, а также способностью к ускоренному отверждению в присутствии кислотных катализаторов (например, хлорида аммония). Ключевыми технологическими преимуществами данных смол являются высокая концентрация активных групп при умеренной вязкости, что минимизирует усадочные деформации в процессе формования древесно-композитных материалов.

Промышленный синтез КФС, оптимизированный преимущественно эмпирическими методами, характеризуется значительной вариабельностью параметров, включая pH реакционной среды, температурные режимы и остаточное содержание карбамида. Это обуславливает неоднородность физико-химических свойств конечного продукта в зависимости от производителя. Современный марочный ассортимент КФС отличается широким разнообразием, при этом динамика рынка стимулирует разработку модифицированных составов,

направленных на замену устаревших продуктов с ограниченной функциональностью. Инновационные подходы к синтезу включают введение стабилизаторов гидролиза и модификаторов, повышающих экологическую безопасность и адгезивные характеристики смол [245].

Известно [246], что токсичность карбаминоформальдегидных смол (КФС) и древесных композитов на их основе можно понизить за счёт снижения мольного соотношения формальдегида к карбамиду. Для этой цели также используются модифицирующие добавки, содержащие акцепторы формальдегида, преимущественно меламин [247]. Однако одновременное снижение мольного соотношения формальдегида к карбамиду и введение модифицирующих добавок часто приводит к уменьшению реакционной способности клеевой композиции, что негативно сказывается на качестве древесных композиционных материалов, получаемых в результате горячего прессования.

Важной задачей для химической промышленности является разработка технологии производства модифицированных карбаминоформальдегидных смол с низким уровнем токсичности. Мы использовали гликольурил для модификации смол и снижения вредных свойств композитов на основе КФС. В наших предыдущих исследованиях было показано [248], что оптимальное мольное соотношение формальдегида к карбамиду для синтеза карбаминоформальдегидных смол составляет от 1,15:1 до 1,1:1, что существенно влияет на качество продукции. В ходе технологического процесса синтеза смолы модификация КФС гликольурилом производится до добавления второй порции карбамида, протекающей при повышенном рН или же на стадии щелочной конденсации. Путем сравнения качественных параметров смол в процессе синтеза, характеристик полученных образцов КФС и эмиссии формальдегида в однослойных ДСП на их основе, нами определена оптимальная стадия добавления модификатора и его количество.

В результате исследования установлено, что при соотношении формальдегида к карбамиду 1,15:1 происходит значительное изменение рН в процессе синтеза смолы. График на рисунке 4.1.1 демонстрирует динамику

изменения pH в зависимости от количества добавляемого модификатора на различных этапах реакции.

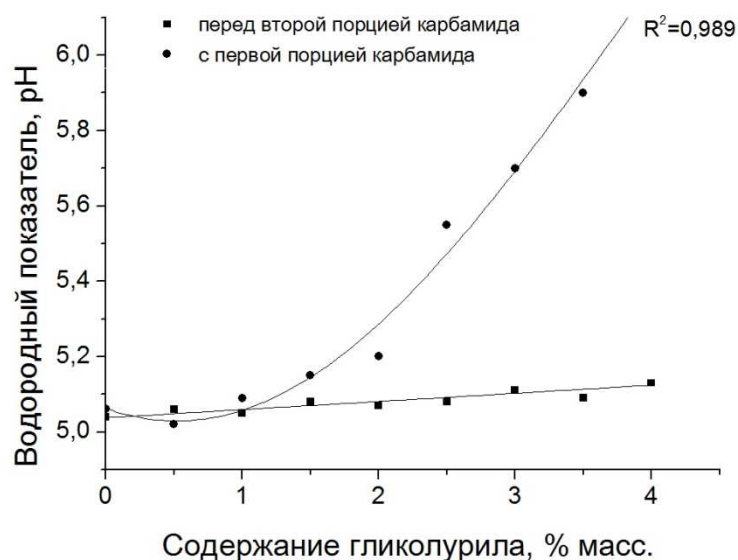


Рисунок 4.1.1 – Зависимость pH реакционной массы в процессе синтеза КФС от стадии введения модификатора и его количества

При увеличении количества гликольурила на стадии щелочной конденсации происходит увеличение водородного показателя реакционной массы. Это приводит к началу кислой поликонденсации до достижения необходимой вязкости. Связывание формальдегида из-за полифункциональности гликольурила приводит к снижению мольного соотношения формальдегида к общему числу амидных групп. В результате увеличивается количество поперечных сшивок карбаминоформальдегидных олигомеров и разветвление макромолекул. Эти факторы ускоряют процесс поликонденсации, скорость которого может быть снижена только при повышении pH.

При добавлении 4 % масс. гликольурила pH процесса возрастает до 6,0 (рисунок 4.1.1), реакция происходит без необходимости использования большого количества латентного катализатора. Увеличение количества катализатора приводит к резкому увеличению скорости поликонденсации, но в таком случае происходит снижение текучести реакционной массы. Модификация смолы гликольурилом до добавления второй порции карбамида не изменяет исходное

мольное соотношение формальдегида к карбамиду, что способствует успешному протеканию процесса поликонденсации в аналогичных условиях синтеза смолы без модификатора.

Результаты, представленные на рисунках 4.1.2 и 4.1.3, демонстрируют динамику изменения времени, необходимого для процесса отверждения (желатинизации), а также долю свободного формальдегида в составе смолы в зависимости от различных стадий и количества добавляемого модификатора.

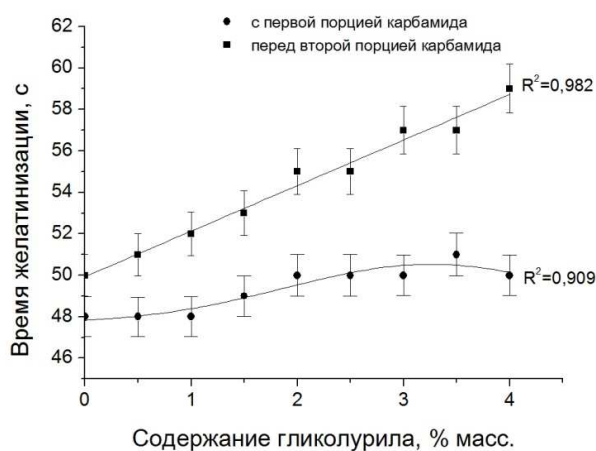


Рисунок 4.1.2 – Изменение времени желатинизации в зависимости от стадии и количества добавляемого модификатора

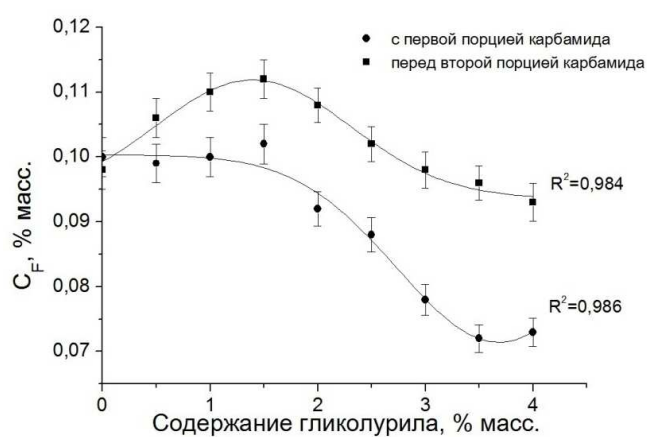


Рисунок 4.1.3 – Изменение массовой доли свободного формальдегида в зависимости от стадии и количества добавляемого модификатора

В процессе введения гликольурила перед добавлением второй порции карбамида возникает небольшое увеличение времени желатинизации при увеличении доли гликольурила в реакционной смеси. Такое изменение обусловлено наличием четырех реакционных центров в молекуле модификатора, что приводит к увеличению перекрестных сшивок у карбамидоформальдегидных олигомеров и созданию разветвлённой структуры макромолекул, что осложняет процесс отверждения смолы из-за пространственных затруднений. В случае, если гликольурил добавляется во время щелочной конденсации, время отверждения смолы практически не зависит от количества модификатора, введённого в систему.

Количество и стадийность добавления модификатора в ходе синтеза смолы оказывает различное влияние на концентрацию свободного формальдегида.

Добавка гликольурила на стадии щелочной конденсации приводит к постепенному снижению содержания формальдегида при росте количества модификатора в реакционной смеси. Это объясняется образованием гидроксиметильных производных гликольурила, которые участвуют в формировании сетчатой структуры карбаминоформальдегидных олигомеров. В случае добавления модификатора перед второй порцией карбамида зависимость концентрации формальдегида от количества гликольурила характеризуется небольшим максимумом, что, на наш взгляд, связано с равновесным характером процессов образования и разложения гидроксиметильных производных гликольурила.

В таблицах 4.1.1–4.1.2 представлены показатели качества смол, модифицированных гликольурилом как на стадии щелочной конденсации, так и перед добавкой второй порции карбамида. В целом, стадийность и количество добавляемого гликольурила оказывает существенное влияние лишь на время отверждения (желатинизации) и содержание свободного формальдегида.

Таблица 4.1.1 – Показатели качества смол, модифицированных гликольурилом на стадии щелочной конденсации

Наименование показателя качества	Содержание гликольурила в КФС, % масс.								
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Внешний вид	Однородная жидкость от молочного до светло-жёлтого цвета								
Условная вязкость по вискозиметру ВЗ-246, с	40	42	41	47	49	45	51	41	43
Время желатинизации при 100 °С, с	48	48	48	49	50	50	50	51	50
Концентрация водородных ионов (рН)	7,41	7,33	7,54	7,63	7,48	7,31	7,47	7,39	7,44
Предельная смешиваемость с водой при 20 °С, по объёму	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:4	1:3	1:3
Массовая доля сухого остатка, % масс.	67,0	66,5	66,9	67,2	67,9	68,8	68,9	67,9	68,1

Продолжение таблицы 4.1.1

Наименование показателя качества	Содержание гликолькурила в КФС, % масс.								
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Массовая доля свободного формальдегида, % масс.	0,100	0,099	0,100	0,102	0,092	0,088	0,078	0,072	0,073
Коэффициент рефракции	1,466	1,467	1,467	1,468	1,470	1,472	1,473	1,474	1,475

Стоит подчеркнуть, что смолы, смол, модифицированные гликольурилом как на стадии щелочной конденсации, так и перед добавкой второй порции карбамида, соответствуют требованиям, предъявляемым ГОСТ 14231–88.

Таблица 4.1.2 – Результаты анализа смол, модифицированных гликольурилом перед добавлением второй порции карбамида

[illegible]

Продолжение таблицы 4.1.2

Наименование показателя качества	Содержание гликольурила в КФС, % масс.								
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Массовая доля свободного формальдегида, % масс.	0,098	0,106	0,11	0,12	0,108	0,102	0,098	0,096	0,093
Коэффициент рефракции	1,466	1,466	1,467	1,468	1,470	1,471	1,473	1,473	1,474

На рисунке 4.1.4 представлена траектория превращения гликольурила в процессе синтеза модифицированных смол при реакции в слабощелочной среде с формальдегидом и далее с карбамидоформальдегидным олигомером или же метилолированным карбамидом.

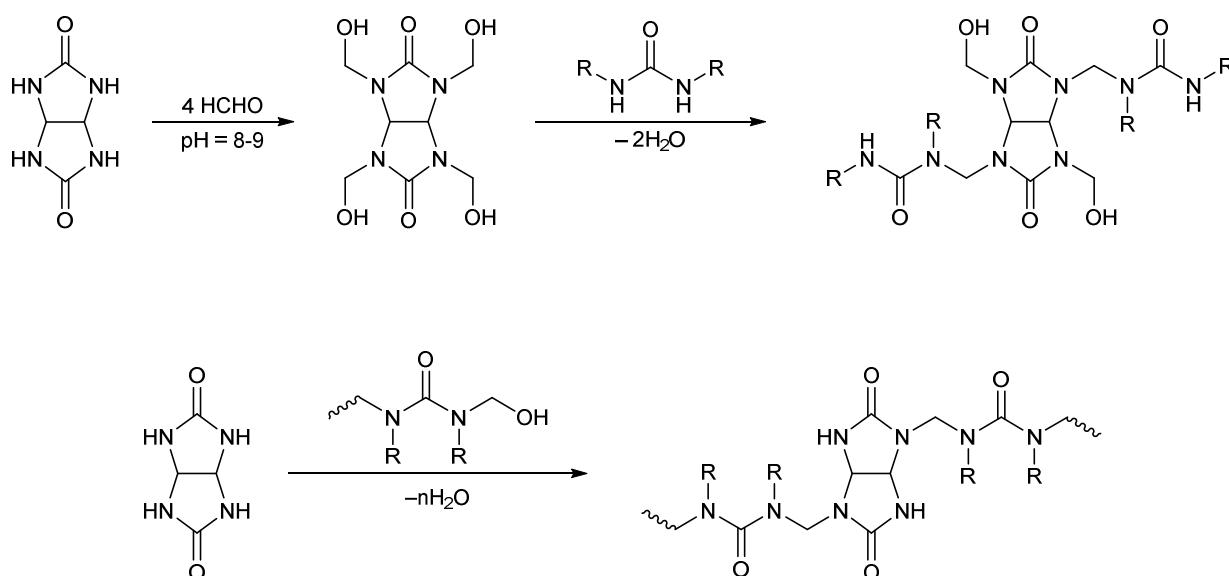


Рисунок 4.1.4 – Траектория превращения гликольурила в процессе синтеза модифицированных смол

В разделе 3 нами показано, что гидроксиметильные производные гликольурила демонстрируют способность к олигомеризации в условиях кислотного катализа ($\text{pH} < 4$). Указанный факт отличается от поведения меламина и мочевины, для которых характерна склонность к процессам конденсации исключительно в щелочных средах. [249]. С учётом того, что стадия кислой поликонденсации в синтезе карбамидоформальдегидной смолы реализуется при

pH выше 4 (в пределах 4,8÷5,2), реакции между карбаминоформальдегидными олигомерами и продуктами олигомеризации гидроксиметильных производных гликольурила с образованием соответствующих полимеров практически не протекают.

При добавлении модификатора на этапе, предшествующем щелочной доконденсации перед загрузкой вторичной порции карбамида, гликольурил преимущественно реагирует с остаточными гидроксиметильными группами карбаминоформальдегидного олигомера. Параллельно наблюдается его взаимодействие со свободным формальдегидом, приводящее к образованию гидроксиметильных производных гликолурила, которые впоследствии вступают в реакцию с концевыми гидроксиметильными группами олигомера с элиминированием формальдегида, что приводит к некоторому увеличению времени отверждения смолы.

В отличие от этого, модифицирование карбаминоформальдегидных олигомеров гликольурилом на стадии щелочной конденсации (с первичной порцией карбамида), способствует взаимодействию модификатора с гидроксиметильными производными мочевины, а также свободным формальдегидом, содержащимся в КФК. В результате возрастает количество олигомерных цепей, их молекулярная масса, и степень разветвления макромолекул с образованием пространственных сшивок, но время желатинизации смолы остается практически неизменным.

Результаты исследования эмиссии формальдегида в однослойных ДСП в зависимости от стадии и количества добавляемого модификатора, определённые баночным методом (WKI), согласно европейскому стандарту EN-717-3, представлены на рисунке 4.1.5. Экспериментальные данные демонстрируют обратную корреляцию между концентрацией гликолурила в системе КФС и уровнем формальдегида. Наибольшая эффективность модификатора наблюдается при его введении перед второй стадией добавления карбамида: при концентрации гликолурила до 2,5 масс. % фиксируется резкое снижение содержания формальдегида на 40 %. Дальнейшее увеличение доли модификатора (свыше 2,5

масс. %) не приводит к существенным изменениям – колебания концентрации формальдегида остаются в пределах 1–1,5 мг/100 г готовой плиты.

При совместном введении гликольурила с первой порцией карбамида критический порог эффективности составляет 2,5 масс. %. Превышение данной концентрации сопровождается экспоненциальным снижением содержания формальдегида, достигая минимальных значений при 3,5 масс. % гликолурила.

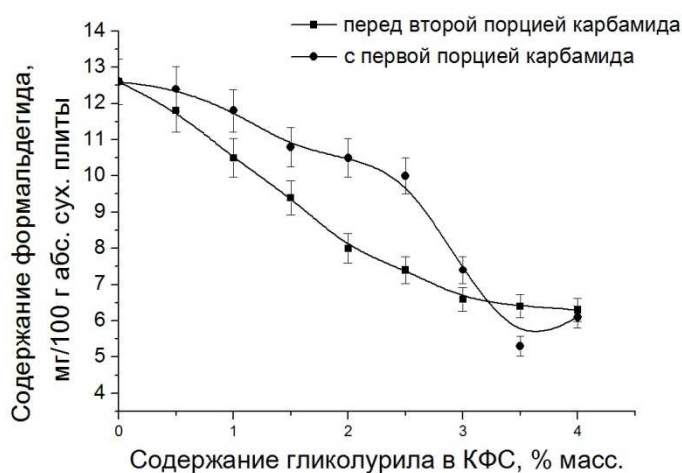


Рисунок 4.1.5 – Влияние стадии ввода и количества гликольурила на содержание формальдегида в однослойных ДСП

Жизнеспособность КФС – одна из характеристик смол, представляющая собой время, в течение которого смола сохраняет вязкотекучее состояние. Влияние гликольурила на жизнеспособность КФС представлено на рисунке 4.1.6.

Добавка гликольурила на этапе щелочной конденсации в количестве 2,5 % и более, приводит к резкому падению жизнеспособности КФС. Однако, в случае добавки модификатора перед введением второй (дополнительной) порции карбамида, жизнеспособность получаемой смолы практически не изменяется. Полученные результаты по анализу жизнеспособности модифицированных смол коррелируют с результатами, полученными при исследовании влияния гликольурила на время отверждения смолы, которое увеличивается при модификации КФС гликольурилом на стадии доконденсации (перед добавкой второй порции карбамида).

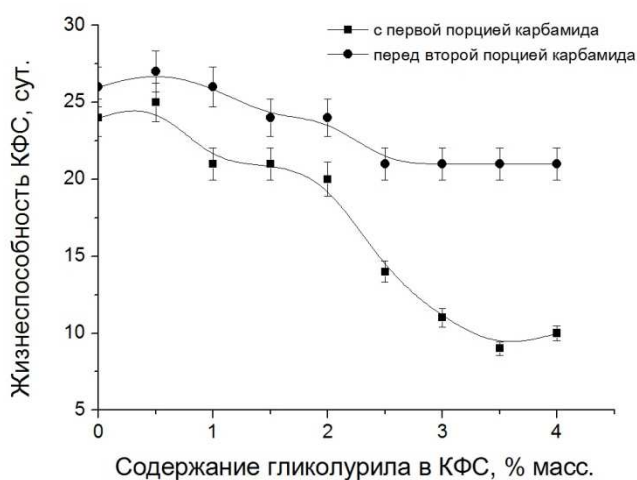


Рисунок 4.1.6 – Влияния стадии добавления и количества добавляемого гликолурила на жизнеспособность КФС

Ввиду того, что жизнеспособность КФС является одной из важнейших эксплуатационных характеристик, которая определяет срок службы, а, следовательно, и выбор оптимального состава [250, 251], при модификации смол этому показателю уделяется особое внимание. Таким образом, смола, модифицированная гликолурилом на стадии щелочной конденсации в количестве 3,5 %, не пригодна для производства плит из-за низкой жизнеспособности КФС, даже несмотря на самый низкий показатель эмиссии формальдегида из готовой плиты.

На следующем этапе работ определены необходимые параметры при модифицировании КФС в процессе синтеза перед добавкой второй порции карбамида. Результаты исследования характеристик КФС при введении модификатора на указанной стадии представлены на рисунках 4.1.7 и 4.1.8. Мольные соотношения формальдегида к карбамиду варьировались в диапазоне 1,150:1; 1,125:1; 1,100:1. Количество гликолурила, добавляемого в смолу, изменялось от 0 до 4,0 % с шагом 0,5 %.

Ранее нами показано, что снижение мольного соотношения формальдегида к карбамиду приводит к падению концентрации свободного формальдегида в смоле и увеличению времени отверждения КФС. Из данных, представленных на рисунках 4.1.7–4.1.8 видно, что добавка гликолурила не оказывает значительного

воздействия на характеристики КФС, однако происходит небольшое увеличение времени отверждения и концентрации свободного формальдегида в смоле.

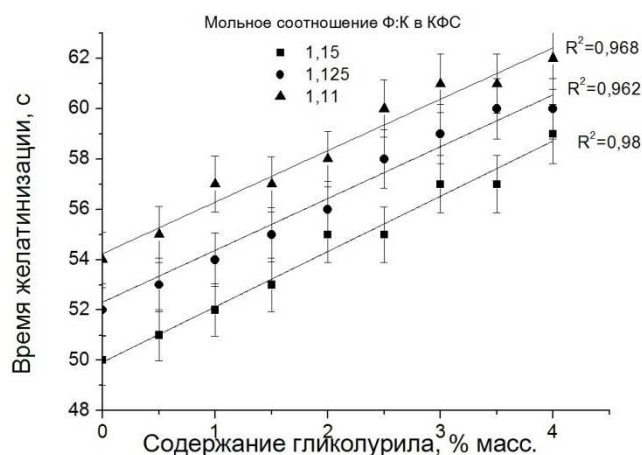


Рисунок 4.1.7 – Зависимость времени желатинизации от количества используемого модификатора

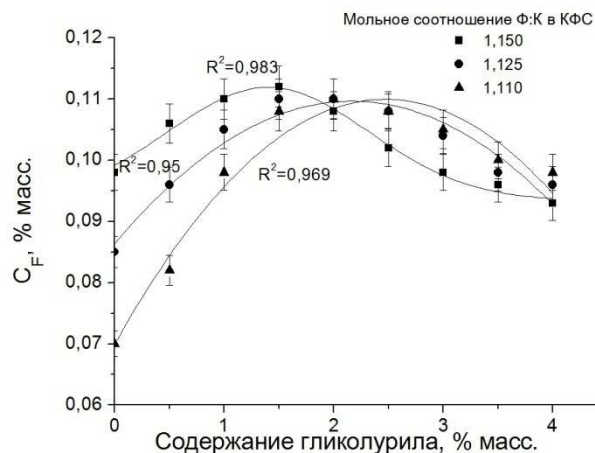


Рисунок 4.1.8 – Зависимость массовой доли свободного формальдегида в смоле от количества модификатора

Для всех проанализированных смол с различным соотношением формальдегида к карбамиду наблюдается одинаковый по характеру рост времени отверждения при увеличении концентрации модификатора в КФС. Следовательно, модификация КФС гликольурилом тормозит переход смолы в термореактивное состояние в связи с возникновением пространственных сшивок олигомерных цепей.

Изменение концентрации свободного формальдегида в смоле в зависимости от количества добавленного модификатора имеет схожую тенденцию для всех исследованных мольных соотношений формальдегида к карбамиду. С уменьшением мольного соотношения содержание свободного формальдегида в смоле увеличивается. Ранее в настоящем разделе, а также в разделе 3.1.5 показано, что гидроксиметилированные производные гликольурила при $pH > 4$ не участвуют в реакциях олигомеризации. Это, вероятно, оказывает влияние на процесс конденсации гидроксиметилированных производных гликольурила с карбамидоформальдегидными олигомерами.

В разделе 3.2.1 нами показана склонность гидроксиметильных производных гликольурила к элиминированию формальдегида, что, очевидно, способствует

незначительному повышению концентрации свободного формальдегида в смоле. Однако увеличение количества модификатора ведет к уменьшению доли свободного формальдегида ввиду склонности гликольурила к гидроксиметилированию. Указанное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что гликольурильные фрагменты в процессе синтеза модифицированной смолы легко подвергаются равновесному процессу гидроксиметилирования – отщепления формальдегида.

Полученные образцы смол использовали для запрессовки и анализа образцов ДСП. Концентрация формальдегида в ДСП определялась баночным методом, согласно европейскому стандарту EN-717-3, результаты представлены на рисунке 4.1.9.

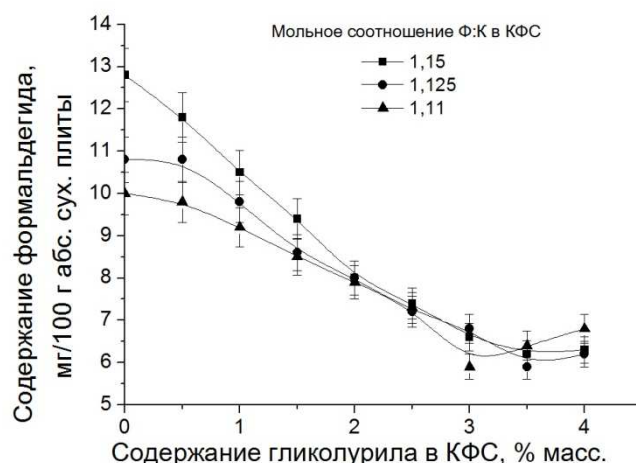


Рисунок 4.1.9 – Зависимость содержания формальдегида в ДСП от количества гликольурила при различных мольных соотношениях

При модифицировании смолы с мольным соотношением 1,150 гликольурилом в количестве 3,5 % масс содержание формальдегида в плите снижается более, чем на 50 %. Однако дальнейшее увеличение концентрации гликольурила не приводит к дополнительному снижению эмиссии формальдегида. Аналогичные результаты наблюдаются и для ДСП, запрессованных из смол с мольным соотношением формальдегида к карбамиду 1,125 и 1,100. Использование для запрессовки однослойных ДСП карбаминоформальдегидных смол с вышеуказанным мольным соотношением, модифицированных 3,0 % масс.

гликольурила, позволило максимально уменьшить выделение формальдегида, снижая токсичность плит на 45 % и 40 %, соответственно.

Очевидно, что влияние мольного соотношения формальдегида к карбамиду в синтезе карбамидоформальдегидной смолы при введении модификатора в количестве 2,5 % масс. и более практически нивелируется. В случае введения модификатора в количестве 3–3,5 % масс. в синтезе смол с мольным соотношением 1,11–1,15 приводит к близким показателям эмиссии формальдегида в готовой плите. Необходимо подчеркнуть, что физико-механические свойства ДСП, полученных на основе КФС, синтезированных с использованием повышенных мольных соотношений формальдегида к карбамиду, несколько лучше. Указанные плиты характеризуются низкой эмиссией формальдегида с учётом того, что технологические параметры горячего прессования остаются неизменными.

4.1.2 Расчёт узла ввода гликольурила в реактор синтеза модифицированных КФС

В настоящее время производство КФС осуществляется различными методами, из которых наиболее часто встречающимся является синтез смолы с использованием карбамидоформальдегидного концентрата (КФК), содержащего гидроксиметилированные производные карбамида и подвергающегося последовательной поликонденсации с карбамидом. Особенность данного метода заключается в его низкой стоимости, простоте и повышенной экологической безопасности, поскольку он исключает необходимость вакуумной сушки (концентрации конденсационного раствора), что позволяет сократить объём сточных вод с канцерогенным формальдегидом и метанолом.

Химические процессы, протекающие в реакторах, характеризуются многостадийностью, что обуславливает необходимость соблюдения оптимальной продолжительности контакта реакционной смеси с каталитической средой для достижения целевой степени конверсии. Каждая стадия требует эффективного тепло- и массопереноса, обеспечивающего стабильность технологических

параметров (температуры, давления, концентраций). При гомогенном характере реакционной системы, где фазы находятся в термодинамическом равновесии, технологически оправданным решением является применение аппаратов ёмкостного типа: реакторов идеального вытеснения (РИВ) или идеального смешения (РИС). Выбор конкретной модели определяется кинетикой процесса и требованиями к управлению режимами. В промышленном синтезе карбаминоформальдегидных смол (КФС) преимущественно используют РИС. Это связано с его способностью поддерживать гомогенизацию реакционной массы за счёт интенсивного перемешивания, что минимизирует градиенты температур и концентраций, а также обеспечивает воспроизводимость параметров на всех стадиях процесса.

Карбаминоформальдегидные смолы, как известно [245], характеризуются достаточно высокими значениями вязкости (до 500 сП), поэтому в качестве перемешивающих элементов в реакторах синтеза КФС используют рамные (или решётчатые) мешалки, подходяще для перемешивания жидкостей средней вязкости [252]. Такие мешалки создают ламинарный или промежуточный поток при перемешивании. Узкий зазор между лопастями мешалки и стенками реактора позволяет добиться более эффективного перемешивания при небольшой скорости вращения. Лопasti такой мешалки создают интенсивное перемешивание непосредственно около стенок и очищают их от налипших осадков, в случае их образования [253].

Критическим фактором, определяющим качество модифицированных гликольурилом смол, является обеспечение гомогенной дисперсии модификатора в объёме поликонденсационной массы. Достижение данной технологической цели требует соблюдения трёх взаимосвязанных условий: реализации интенсивного перемешивания, контролируемой скорости введения модификатора и минимизации локальных градиентов концентрации в реакционной среде.

Указанные условия были реализованы за счёт интеграции многоуровневых распределительных устройств в конструкцию реактора. На основе анализа ряда свойств системы проведён расчёт дозирующего узла гликольурила, включающая

приёмный бункер; дозировочный бункер и шнеки для подачи модификатора: основной шнек, обеспечивающий транспортировку гликольурила в дозировочный бункер, и дозаторный шнек, подающий его непосредственно в реактор.

Приёмный и дозировочный бункеры рассчитаны на возможность обслуживания двух реакторов одновременно. Объём дозировочного устройства определён из расчёта максимального ввода модификатора до 5% массы товарной смолы, согласно материалам баланса. Исходные параметры для определения объёмов приёмного и загрузочного бункеров приведены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 – Исходные данные для расчёта объёма бункеров

Показатель	Значение
Количество гликольурила на 1 реактор для дозировочного бункера, кг	800
Количество гликольурила на 2 реактора для растаривателя, кг	1600
Насыпная плотность гликольурила, кг/м ³	774

Объём растаривающего и дозирующего бункеров рассчитывается по формуле 4.1:

$$V = \frac{m}{\rho_n \cdot k} \quad (4.1)$$

где V – объём бункера, м³;

m – масса загруженного гликольурила, кг;

ρ_n – насыпная плотность гликольурила, кг/м³;

k – коэффициент заполнения бункера, принят 0,85;

После расчетов объём дозирующего бункера принят 1,25 м³, а объём приёмного бункера – 2,5 м³.

Подобраны конические бункеры, предотвращающие зависание модификатора в ёмкости.

Шнеки для подачи гликольурила в дозировочный бункер и реактор. На основании анализа физико-химических характеристик гликольурила, его можно классифицировать как вещество средней насыпной плотности и средней абразивности в форме порошка. Для корректной загрузки порошкового модификатора в реактор синтеза смолы рекомендованы реверсивные шнеки. Важно обеспечить постоянную и равномерную подачу гликольурила, чтобы избежать его неконтролируемого и неравномерного распределения в объёме реактора. Одним из важнейших элементов управления шнеками является возможность регулировки скорости вращения с помощью частотных преобразователей. В таблице 4.1.4 представлены свойства гликольурила и технологические параметры для расчёта шнеков.

Таблица 4.1.4 – Свойства гликольурила и технологические параметры для расчёта шнеков

Показатель	Значение
Насыпная плотность (ρ_n), т/м ³	0,774
Влажность гликольурила, % масс.	от 2 до 10
Количество гликольурила на 2 реактора, т	1,6
Максимальное время загрузки гликольурила в реактор, мин	30
Производительность основного шнека (Q), т/ч	3,2
Производительность шнека дозатора (Q), т/ч	1,6

Необходимый диаметр винта шнека определяется по формуле 4.2 [254]:

$$D = 0,275 \cdot \frac{Q}{\rho_n \cdot R_\beta \cdot E \cdot n \cdot \varphi} \quad (4.2)$$

Где D – диаметр винта шнека, мм;

Q – расчетная производительность, т/ч;

E – отношение шага винта к диаметру винта, составляющий для абразивных материалов $E = 0,8$; для неабразивных – $E = 1,0$;

n – частота вращения винта, об/мин;

ρ_n – насыпная плотность гликольурила, т/м³;

R_β – коэффициент уменьшения производительности от наклона шнека;

φ – коэффициент заполнения желоба.

Для равномерного дозирования и распределения гликольурила в реакционной массе выбрана низкая частота вращения винтов шнека дозатора – 20 об/мин, а винтов для основного шнека – 50 об/мин. Коэффициент уменьшения производительности от наклона для шнека подачи в дозирочный бункер (основной шнек) с углом наклона 20° принят 0,6, для шнека подачи гликольурила (шнек дозатора) в реактор с углом наклона 0° коэффициент равен 1. Коэффициент заполнения желоба принят 0,32 для основного шнека и 0,25 для шнека дозатора. Диаметр винта для основного шнека рассчитан по формуле и равен 0,148 м, для шнека дозатора составляет 0,142 м.

Диаметр винта проверяется по следующей формуле 4.3:

$$D \geq a_{\max} \cdot k \quad (4.3)$$

где $a_{\max}$ – наибольший размер кусков груза, мм;

K – коэффициент для сортированного груза, составляющий 12;

Наибольший размер частиц гликольурила 0,05 мм и диаметр винта больше, чем рассчитанный по формуле (4.3), что соответствует неравенству. Из литературных данных выбраны диаметр и шаг винта для шнеков, которые составляют 160 мм и 160 мм, соответственно.

Частота оборотов рассчитывается по формуле 4.4:

$$n = 0,275 \cdot \frac{Q}{\rho_n \cdot R_p \cdot E \cdot D \cdot \varphi} \quad (4.4)$$

Частота вращения вала должна быть меньше максимальной. Максимальная частота вращения вала рассчитывается по формуле 4.5:

$$n_{\max} = \frac{A}{\sqrt{D}} \quad (4.5)$$

где A – коэффициент для легких малоабразивных грузов, составляющий 50.

Максимальная частота вращения вала равна 129,95 об/мин.

Таким образом, допустимая частота вращения винта равна 37 об/мин для основного шнека и 14 об/мин для шнека дозатора.

Мощность (N_0) на вале винта определяется по формуле 4.6:

$$N_0 = \frac{Q}{367} \cdot (L_{\Gamma} \cdot \omega \pm H) + 0,02 \cdot R \cdot g_k \cdot L_{\Gamma} \cdot \omega_v \quad (4.6)$$

где L_{Γ} – горизонтальная проекция длины конвейера, м; которая равна $L_{\Gamma} = L \cdot \cos 20^\circ$ – для основного шнека длина L равна 11,3 м, соответственно $L_{\Gamma} = 10,6$ м; $L_{\Gamma} = L \cdot \cos 0^\circ$, длина шнека дозатора равна 2,4 м, соответственно, её проекция при угле наклона в 0° равна 2,4 м;

H – высота подъема или опускания груза, м, составляющая $H = L \cdot \sin 20^\circ$ – для основного шнека, 3,9 м; или $H = L \cdot \cos 0^\circ$ и равна 0 для шнека дозатора;

ω – коэффициент сопротивления перемещению груза, определяется согласно [254] и равен 1,6;

$R = 0,2$ – коэффициент, учитывающий характер перемещения винта;

ω_v – коэффициент сопротивления движению вращающихся частей шнека, который для подшипников скольжения принимается равным 0,16;

g_k – погонная масса вращающихся частей конвейера, кг/м, рассчитываемая по формуле 4.7:

$$g_k = 80 \cdot D \quad (4.7)$$

и составляет 12,8 кг/м.

С учётом вышеизложенного мощность на вале винта основного шнека составляет 0,34 кВт, для шнека-дозатора – 0,05 кВт.

Осевая скорость движения гликольурилы по шнекам рассчитывается по формуле 4.8:

$$v = S \cdot n \quad (4.8)$$

где S – шаг винта, м;

Осевая скорость вращения основного шнека равна 5,93 м/мин (0,099 м/с), шнека дозатора – 2,27 об/мин, 0,038 об/с.

Мощность двигателя для привода шнека определяется по формуле 4.9:

$$N = \frac{K \cdot N_0}{\eta} \quad (4.9)$$

где K – коэффициент запаса мощности, принимаемый равным 1,25;

η – КПД привода, принимаемый равным 0,7;

Тогда расчетная мощность двигателя для основного шнека равна 0,61 кВт, для шнека дозатора – 0,08 кВт, таким образом, принимаем для основного шнека – 1,5 кВт, для шнека дозатора 0,25 кВт.

В таблице 4.1.5 представлены основные характеристики шнека.

Таблица 4.1.5 – Параметры рассчитанных шнеков

Характеристики	Основной шнек	Шнек дозатора
Производительность шнека, т/ч	3,2	1,6
Длина шнека, м	11,3	2,4
Угол наклона, °	20	0
Диаметр винта, мм	160	160
Шаг винта, мм	160	160
Диаметр шнека, мм	200	200
Частота вращения винта, об/мин	37	14
Осевая скорость движения груза, м/с	0,099	0,038
Высота подъема, м	3,9	0
Мощность на валу винта, кВт	0,34	0,05
Требуемая мощность двигателя, кВт	1,5	0,25

4.1.3 Промышленная апробация модификации КФС гликольурилом

При выполнении проекта «Разработка технологии и создание производства малотоксичных карбамидоформальдегидных смол для получения экологически чистых древесных плит» договор №02.G25.31.0048с Минобрнауки России на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства, выполняемого с участием российского высшего учебного заведения совместно с ООО «Томлесдрев» была спроектирована, смонтирована, а также запущена в эксплуатацию установка по выпуску модифицированных КФС с минимальной проектной мощностью 16 т/сут. на производственной площадке ООО «Томлесдрев», включающая в себя реактор и околореакторное оборудование, в том числе узел подачи гликольурила в реактор.

С использованием проведённых расчётов предложена оптимизированная технологическая схема, представленная в Приложении Д, включающая узел подачи гликольурила.

В соответствии с экспериментальными данными, полученными в ходе лабораторных исследований (раздел 4.1.1 диссертации), синтезирована КФ с мольным соотношением формальдегида к карбамиду 1,15:1. Смолу модифицировали гликольурилом, добавляя его в концентрации 1–3 % с шагом в 1 % от общей массы на этапе, предшествующем доконденсации.

Анализ характеристик полученной модифицированной смолы, приведённых в таблице 4.1.6, показал, что полученные образцы полностью соответствуют ТУ 2223006-85255475-2010. Таким образом, модификация КФС гликольурилом не приводит к изменению технологических параметров процесса синтеза.

Таблица 4.1.6 – Сравнение качественных характеристик промышленных образцов карбамидоформальдегидных смол

Содержание модификатора, % масс.	Вязкость, с	pH	KP	Массовая доля сухого остатка, % масс.	Время желатинизации, с	Массовая доля свободного формальдегида, % масс.
КФС по ТУ 2223006-85255475-2010	40-60	7,5-8,5	–	66-68	35-60	не более 0,15
1	44	7,33	1,467	66,48	55	0,090
2	44	7,24	1,470	67,30	55	0,095
3	43	7,24	1,470	67,30	52	0,100

С использованием синтезированных КФС были изготовлены опытно-промышленные образцы трехслойных ДСП в технологических режимах, принятых на предприятии. В таблице 4.1.7 систематизированы данные, отражающие физико-механические характеристики полученных ДСП, включая физико-механические характеристики и содержание формальдегида в плитах.

Анализ полученных данных подтверждает эффективность модификации смол гликольурилом: добавка 2 % масс. модификатора способствует снижению токсичности плиты на 25 % с сохранением физико-механических параметров готовых изделий.

Таблица 4.1.7 – Характеристики образцов опытно-промышленной партии ДСП

Содержание модификатора, % масс.	0	1	2	3
Плотность, кг/м ³	625	624	626	620
Предел прочности при изгибе, МПа	14,90	14,79	14,79	14,80
Предел прочности при растяжении, МПа	0,38	0,41	0,39	0,40
Разбухание, % масс.	21,10	18,87	21,00	20,20
Влажность, %	5,0	5,00	5,19	5,1
Содержание формальдегида мг/100 г абсолютно сухой плиты	8,0	7,0	6,0	5,5

Акты промышленных испытаний приведены в приложениях Е–М.

4.2 Применение N,N,N,N-тетраацетилгликольурилы в качестве компонента синтетических моющих средств

Наблюдаемая в последнее время тенденция энергосберегающей стирки к одному из важных критериев относит снижение температуры стирки. При использовании в составах для стирки в качестве отбеливающего агента перекисных соединений, имеющих довольно высокую рабочую температуру отбеливания, особенно важное значение имеет активатор отбеливания, позволяющий снизить температуру стирки при сохранении эффекта отбеливания. В настоящее время единственным активатором отбеливания, используемым российскими производителями средств для стирки, является тетраацетилэтилендиамин (ТАЭД) (рисунок 4.2.1), импортируемый из ЕС и КНР. По вышеизложенным причинам представляется весьма актуальным изучение отечественного продукта аналогичного назначения и рекомендация его в качестве альтернативного вида сырья.

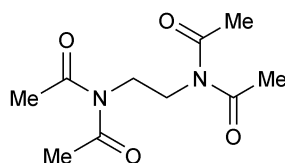


Рисунок 4.2.1 – Структурная формула тетраацетилэтилендиамина (ТАЭД)

Для изучения возможности использования активатора тетраацетилглицольурила (ТАГУ) в составе порошкообразных СМС в качестве активатора отбеливания были проведены следующие исследования:

1. Оценены физико-химические и технические показатели активатора ТАГУ в сравнении с ТАЭД производства компании Clariant под торговой маркой Peractive AC Blue.
2. Изучена эффективность ТАГУ в качестве активатора отбеливания в сочетании с перкарбонатом натрия (ПКН) в водном растворе в сравнении с ТАЭД.
3. Изучена стабильность энзимов (протеазы) в сочетании с ПКН и ТАГУ в сравнении с ТАЭД.
4. Проведена оценка моющей способности (на пигментно-масляном загрязнении при температурах 40 °С и 60 °С, концентрации 5 г/л) модельной рецептуры порошкообразного СМС (ПАВ, триполифосфат натрия, ПКН) в сочетании с ТАГУ и ТАЭД на различных видах тканей (хлопок, синтетика).
5. Оценена отбеливающая способность (5 г/л, 40 °С и 60 °С) модельной рецептуры порошкообразного СМС в сочетании с ТАГУ в сравнении с ТАЭД.

Для проведения испытаний в качестве перекисного соединения использовался натрия перкарбонат технический стабилизированный по ТУ 2144-001-24345844-2002 (марка А и Б).

4.2.1 Оценка физико-химических и технологических показателей активатора ТАГУ в сравнении с ТАЭД

Растворимость активаторов отбеливания проводилась по методике ООО «Росса НИИ бытовой химии» (при постоянном перемешивании в течение 30 минут при температурах 40 °С и 60 °С). Показатель активности водородных ионов водного раствора (вытяжки) продукта с массовой долей 0,1 % и 1,0 % определяли по ГОСТ Р 50550–93 «Товары бытовой химии. Метод определения показателя активности водородных ионов (рН)». Технологические показатели, насыпная

плотность, уплотняемость, текучесть определялись по методике ООО «Росса НИИБХ». Полученные данные приведены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Физико-химические и технологические показатели ТАГУ и ТАЭД

Показатель	Значение	
	ТАЭД	ТАГУ
Растворимость, г/л (при постоянном перемешивании в течение 30 мин)		
- при 40 °С	2,8	0,5
- при 60 °С	7,5	1,0
рН водного раствора (вытяжки) продукта с массовой долей		
- 1 %	8,3	5,9
- 0,1 %	7,5	7,1
Насыпная плотность, г/см ³		
- без уплотнения	0,4935	0,5370
- с уплотнением	0,5528	0,6910
Уплотняемость, %	22,3	10,7
Текучесть, г/с		
- без вибратора	6,7	7,7
-с вибратором	7,1	7,7

Как следует из результатов, представленных в таблице 4.2.1, активатор ТАГУ имеет более низкую растворимость, чем активатор ТАЭД Peractive AC Blue и слабокислый показатель активности водородных ионов (рН) при концентрации 1 % в водной вытяжке (у ТАЭД – слабощелочной). Как показали дальнейшие исследования, рабочая концентрация активаторов в моющем растворе составляет 0,35 г/л, при этой концентрации рН обоих продуктов практически одинаковы и близки к нейтральной. ТАГУ имеет более высокую насыпную плотность и уплотняемость в сравнении с ТАЭД. Это обусловлено неоднородностью по грансоставу (разным размером гранул) активатора ТАГУ. Текучесть активатора ТАГУ несколько выше, чем у активатора ТАЭД.

4.2.2 Изучение эффективности ТАГУ в качестве активатора отбеливания в сочетании с перкарбонатом натрия в водном растворе в сравнении с ТАЭД

Оценка эффективности активатора отбеливания ТАГУ в сочетании с ПКН в водном растворе в сравнении с ТАЭД определялась в зависимости:

- от соотношения ПКН : активатор отбеливания;
- от температуры (40 °С и 60 °С) на хлопчатобумажной ткани.

Эффективность активаторов отбеливания в сочетании с перкарбонатом натрия оценивалась по фактическому приросту белизны и по белизне хлопчатобумажной ткани после процесса отбеливания. Испытания проводились по ОСТ 6-15-1616-90 «Средства отбеливающие бытовые. Методика определения отбеливающей способности». Полученные данные представлены в таблицах 4.2.2 и 4.2.3.

Из данных, представленных в таблице 4.2.2, следует, что ПКН (марка Б) без активатора отбеливания обеспечивает прирост белизны, при 40 °С – 18,6 % абс., при 60 °С – 23,4 % абс.; при этом фактический прирост белизны при проведении процесса отбеливания без ПКН с использованием ТАГУ или ТАЭД показал, что и ТАГУ и ТАЭД обеспечивают одинаковый прирост белизны (7,7 % абс. при 40 °С и 7,2 % абс. при 60 °С), причем при 60 °С прирост ниже, чем при 40 °С.

Отбеливание при 40 °С в соотношениях ПКН (марка Б) / активатор, равных 1:1; 1:0,5 обеспечивает одинаковый прирост белизны с обоими активаторами; а при меньших соотношениях ПКН / активатор (1:0,25 и 1:0,2) использование ТАГУ в сочетании с ПКН обеспечивает более высокий прирост белизны, по сравнению с ТАЭД. Отбеливание при 60 °С в соотношении ПКН (марка Б) / активатор отбеливания, равном 1:1, обеспечивает прирост белизны с использованием ТАГУ на 4,6 % абс. больше, по сравнению с ТАЭД; при использовании меньших соотношений ПКН / активатор отбеливания (1:0,5; 1:0,25; 1:0,2) наблюдается практически одинаковый прирост белизны при использовании обоих активаторов.

Стоит подчеркнуть, что отбеливание при 40 °С в соотношении ПКН (марка Б) / активатор отбеливания ТАГУ, равном 1:1, обеспечивает максимальный прирост белизны 24,8 %, при меньших соотношениях (1:0,25 и 1:0,2) прирост белизны остается достаточно высоким (20,0 % и 19,5 %, соответственно). Отбеливание при более высокой температуре – 60 °С показывает незначительное снижение прироста белизны (на 1,8 % абс.) для всех соотношений ПКН / активатор отбеливания. Таким образом, соотношение ПКН (марка Б) / ТАГУ, равное 1:0,2, является оптимальным с точки зрения соотношения цена / качество.

Таблица 4.2.2 – Сравнительная оценка эффективности ТАГУ и ТАЭД в сочетании с перкарбонатом натрия, марка Б

Соотношение ПКН / активатор		Температура, °С	Белизна (коэффициент отражения), %		Прирост белизны, %
Массовое соотношение ПКН / активатор	Массовая концентрация ПКН / активатор, г/л		Исходной х/б ткани (чайное загрязнение)	После отбеливания	
1 : 0	1,75 : 0	40	58,1	76,7	18,6
0 : 1 ТАГУ	0 : 1,75 ТАГУ	40	58,1	65,8	7,7
0 : 1 ТАЭД	0: 1,75 ТАЭД	40	58,1	65,8	7,7
1 : 1 ТАГУ	1,75 : 1,75 ТАГУ	40	59,4	84,2	24,8
1: 1 ТАЭД	1,75 : 1,75 ТАЭД	40	59,2	84,1	24,9
1 : 0,5 ТАГУ	1,75 ; 0,875 ТАГУ	40	58,3	80,8	22,5
1 : 0,5 ТАЭД	1,75 : 0,875 ТАЭД	40	58,3	80,8	22,5
1 : 0,25 ТАГУ	1,75 : 0,4375 ТАГУ	40	59,7	79,7	20,0
1 : 0,25 ТАЭД	1,75 : 0,4375 ТАЭД	40	59,5	78,6	19,1
1 : 0,2 ТАГУ	1,75 : 0,35 ТАГУ	40	59,2	79,0	19,8
1 : 0,2 ТАЭД	1,75 : 0,35 ТАЭД	40	59,2	78,5	19,3
1 : 0	1,75 : 0	60	58,5	81,9	23,4
0 : 1 ТАГУ	0 : 1,75 ТАГУ	60	58,7	65,9	7,2
0 : 1 ТАЭД	0 : 1,75 ТАЭД -	60	58,6	65,8	7,2
1 ; 1 ТАГУ	1,75 : 1,75 ТАГУ	60	58,9	85,2	26,3
1 : 1 ТАЭД	1,75 : 1,75 ТАЭД	60	59,0	80,7	21,7

Продолжение таблицы 4.2.2

Соотношение ПКН / активатор		Температура, °C	Белизна (коэффициент отражения), %		Прирост белизны, %
Массовое соотношение ПКН / активатор	Массовая концентрация ПКН / активатор, г/л		Исходной х/б ткани (чайное загрязнение)	После отбеливания	
1 : 0,5 ТАГУ	1,75 : 0,875 ТАГУ	60	59,4	84,9	25,5
1 : 0,5 ТАЭД	1,75 : 0,875 ТАЭД	60	59,0	84,8	25,8
1 : 0,25 ТАГУ	1,75 : 0,4375 ТАГУ	60	58,6	83,0	24,4
1 : 0,25 ТАЭД	1,75 : 0,4375 ТАЭД	60	58,9	82,7	23,8
1 : 0,2 ТАГУ	1,75 : 0,35 ТАГУ	60	58,3	82,8	24,5
1 : 0,2 ТАЭД	1,75 : 0,35 ТАЭД	60	57,5	82,3	24,8
Примечание: продолжительность отбеливания во всех экспериментах составила 30 минут					

Дальнейшая оценка сравнительной эффективности активаторов отбеливания ТАГУ и ТАЭД в композиции с ПКН стабилизированным (марка А) проводилась в соотношении = 1:0,25 и 1:0,2, как оптимальных с точки зрения цена/качество. Полученные результаты представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Сравнительная оценка эффективности ТАГУ и ТАЭД в сочетании с перкарбонатом натрия, марка А

Соотношение ПКН / активатор		Температура, °C	Белизна (коэффициент отражения), %		Прирост белизны, %
Массовое соотношение ПКН / активатор	Массовая концентрация ПКН / активатор, г/л		Исходной х/б ткани (чайное загрязнение)	После отбеливания	
1 : 0	1,75 : 0	40	51,2	71,1	19,9
1 : 0,25 ТАГУ	1,75 : 0,4375 ТАГУ	40	51,7	76,0	24,3
1 : 0,25 ТАЭД	1,75 : 0,4375 ТАЭД	40	51,6	75,2	23,6
1 : 0,2 ТАГУ	1,75 : 0,35 ТАГУ	40	51,8	75,9	24,1
1 : 0,2 ТАЭД	1,75 : 0,35 ТАЭД	40	51,9	74,5	22,6
1 : 0	1,75 : 0	60	51,2	77,3	26,1

Продолжение таблицы 4.2.3

Соотношение ПКН / активатор		Температура, °C	Белизна (коэффициент отражения), %		Прирост белизны, %
Массовое соотношение ПКН / активатор	Массовая концентрация ПКН / активатор, г/л		Исходной х/б ткани (чайное загрязнение)	После отбеливания	
1 : 0,25 ТАГУ	1,75 : 0,4375 ТАГУ	60	51,6	80,9	29,3
1 : 0,25 ТАЭД	1,75 : 0,4375 ТАЭД	60	51,5	81,1	29,6
1 : 0,2 ТАГУ	1,75 : 0,35 ТАГУ	60	51,2	80,0	28,8
1 : 0,2 ТАЭД	1,75 : 0,35 ТАЭД	60	51,6	80,6	28,0
Примечание: продолжительность отбеливания во всех экспериментах составила 30 минут					

Из данных, представленных в таблице 4.2.3, следует, что ПКН (марка А) без активатора отбеливания обеспечивает прирост белизны, при 40 °C – 19,9 % абс., при 60 °C – 26,1 % абс. Отбеливание при 40 °C композицией ПКН (марка А) – ТАГУ в соотношениях 1:0,25 и 1:0,2 обеспечивает практически одинаковый прирост белизны (24,3 % и 24,1 %, соответственно), что превосходит результаты, полученные при испытаниях композиции ПКН (марка А) – ТАЭД. Отбеливание же при 60 °C обеспечивает одинаковый прирост белизны для обеих композиций.

Таким образом, прирост белизны при отбеливании композицией ПКН : активатор отбеливания при 60 °C выше, чем при 40 °C для всех композиций и обеих марок ПКН. Прирост белизны при отбеливании композицией на основе ПКН (марка А) в сочетании с обоими активаторами выше, чем при таком же соотношении с ПКН (марки Б). Оптимальной композицией с точки зрения цена/качество является ПКН : ТАГУ в соотношении 1:0,2.

4.2.3 Динамика изменения массовой доли активного кислорода в водном растворе при оптимальном соотношении ПКН : ТАГУ при различных температурах

Анализ динамики изменения массовой доли активного кислорода в водном растворе проводился при следующих условиях:

- соотношение ПКН : активатор, равное 1:0,2;
 - масса смеси ПКН : активатор (1:0,2) 0,5 г на 500 мл дистиллированной воды;
 - периодичность контроля массовой доли активного кислорода в водном растворе смеси ПКН : активатор – исходная и через 10 минут (3-5 замеров);
 - температура водного раствора смеси ПКН : активатор – 40 °С и 60 °С.
- Полученные данные представлены в таблице 4.2.4.

Таблица 4.2.4 – Изменение массовой доли активного кислорода в рабочем растворе при отбеливании в зависимости от температуры стирки и активатора отбеливания

Состав (0,5 г смеси + 500 мл воды)		Массовая доля активного кислорода, % (от исходной массовой доли, принятой за 100 %)					
		40 °С			60 °С		
		10'	20'	30'	10'	20'	30'
ПКН марка А	без активатора	100	98,4	96,8	91,9	78,2	62,1
	(ПКН / ТАГУ = 1:0,2)	95,8	87,5	79,2	71,9	63,8	53,2
	(ПКН / ТАЭД = 1:0,2)	94,1	84,3	78,4	68,6	63,0	52,5
ПКН марка Б	без активатора	96,7	87,0	78,0	81,3	66,7	52,8
	(ПКН / ТАГУ = 1:0,2)	69,4	60,2	57,1	63,3	51,0	43,3
	(ПКН / ТАЭД = 1:0,2)	68,6	58,8	52,9	51,7	43,9	39,2

Из результатов, представленных в таблице 4.2.4, следует, что при использовании композиции ПКН / активатор отбеливания (1:0,2) практически в одинаковой степени снижается содержание активного кислорода в растворе с течением времени для обоих активаторов, что говорит об эффективности ТАГУ и ТАЭД при 40 °С и 60 °С. При 60 °С возможно снижение времени отбеливания до 20 минут.

ПКН марки А в сочетании с активаторами отбеливания (как ТАГУ, так и ТАЭД) предпочтительнее использовать при 60 °С (в процессе отбеливания); при

использовании ПКН марки Б в сочетании с активаторами отбеливания ТАГУ и ТАЭД при 40 °С происходит значительное и практически одинаковое снижение массовой доли активного кислорода. При этом при 60 °С использование ТАЭД в сравнении с ТАГУ дает более значительное (на 4–10 %) снижение массовой доли активного кислорода. На рисунке 4.2.2 процесс разложения ПКН марок А и Б в сочетании с активаторами отбеливания при различных температурах представлен в динамике. Очевидно, что их эффективность практически одинакова.

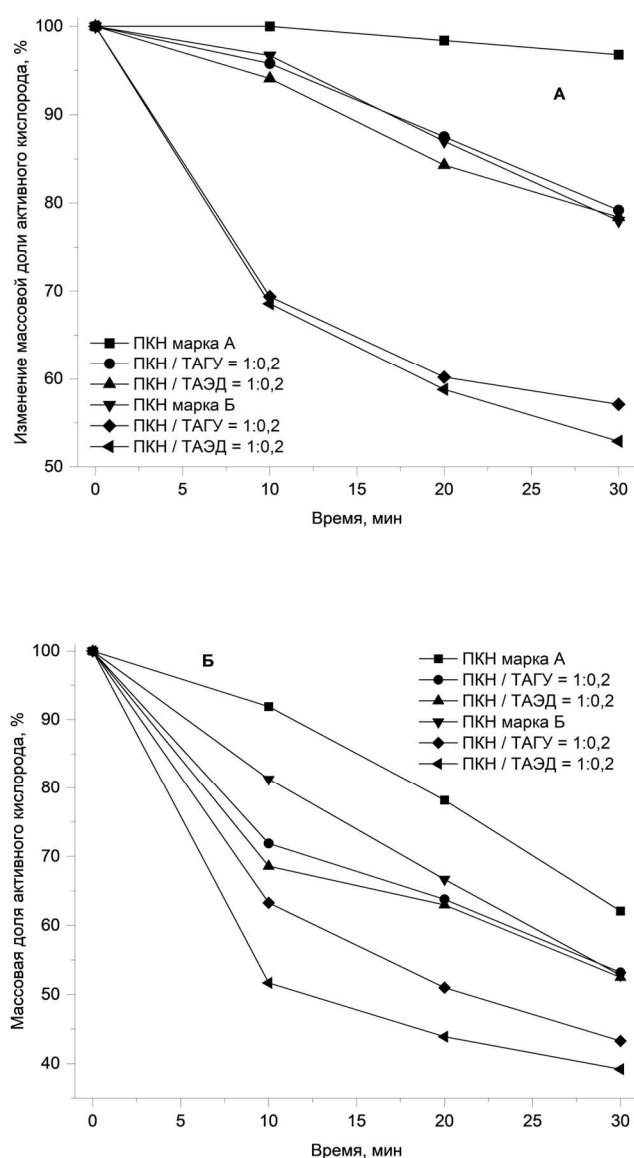


Рисунок 4.2.2 – Динамика процесса разложения композиций ПКН (марка А и Б) с активаторами отбеливания при различных температурах
А – при 40 °С, Б – при 60 °С

4.2.4 Проверка стабильности гранулированного стабилизированного ПKN в присутствии ТАГУ в сравнении с ТАЭД

Исследована стабильность ПKN технического стабилизированного по ТУ 2144-001-24345844-2002 марок А и Б в выбранном массовом оптимальном соотношении с активатором отбеливания ТАГУ 1:0,2 в сравнении с активатором отбеливания ТАЭД в аналогичном соотношении в условиях естественного хранения при комнатной температуре и при температуре 37 °С. Исследование стабильности проводилось по РД 2381-10.6-70864601-2004 «Метод определения стабильности перекисных соединений, протеолитических и амилолитических энзимов в составе порошкообразных СМС». Полученные результаты представлены в таблице 4.2.5.

Из результатов, представленных в таблице 4.2.5 следует, что совместное присутствие ТАГУ и ТАЭД в капсулированном виде с ПKN марок А и Б в виде порошка не сказывается на стабильности ПKN обеих марок как при хранении в естественных условиях, так и при температуре 37 °С.

Таблица 4.2.5 – Стабильность ПKN марок А и Б в оптимальном массовом соотношении с ТАГУ (1:0,2) в сравнении с ТАЭД

Условия хранения		Массовая доля активного кислорода, %			
		ПKN (марка А) / активатор в соотношении 1:0,2		ПKN (марка Б) / активатор в соотношении 1:0,2	
		ТАГУ	ТАЭД	ТАГУ	ТАЭД
Исходная массовая доля активного кислорода		5,0	5,0	5,0	5,0
Через 2 недели хранения	комнатная температура	5,0	5,0	5,0	5,0
	при 37 °С	5,0	5,0	5,0	5,0
Через 1 месяц хранения	комнатная температура	5,0	5,0	5,0	5,0
	при 37 °С	5,0	5,0	5,0	5,0
Через 2 месяца хранения	комнатная температура	5,0	5,0	5,0	5,0
	при 37 °С	5,0	5,0	5,0	5,0

4.2.5 Проверка стабильности энзимов (протеазы) в сочетании с ПКН и активаторами отбеливания

Анализ стабильности энзимов в присутствии ПКН марок А и Б в сочетании с активаторами отбеливания (ТАГУ в сравнении с ТАЭД) в массовом соотношении 1:0,2 (ПК : активатор) осуществляли на базе четырёх модельных композиций порошкообразных средств для стирки (СМС), состав которых указан в таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 – Модельные рецептуры СМС

Компонент	Массовая доля, %			
	1	2	3	4
ПКН (марка А)	1,5	–	1,5	–
ПКН (марка Б)	–	1,5	–	1,5
ТАГУ	2,7	2,63	–	–
ТАЭД	–	–	2,7	2,63
Энзим Everlase / Duramil 5,3/14	1,0	1,0	1,0	1,0
Базовая рецептура для стирки детского белья	Остальное			

Анализ стабильности энзимов проводился по РД 2381–10.6–70864601–2004 «Метод определения стабильности перекисных соединений, протеолитических и амилолитических энзимов в составе порошкообразных СМС» в условиях естественного хранения при комнатной температуре и при температуре плюс 37 °С. В качестве энзима исследована смесь протеазы и амилазы Everlase / Duramil 5,3/14 (Novozymes, Дания), стойкой к действию окислителей. Результаты исследований представлены в таблице 4.2.7.

Таблица 4.2.7 – Определение стабильности энзимов в составе модельных композиций порошкообразных СМС

Условия хранения		Протеолитическая активность, ед. ПА			
		ПКН (марка А) / активатор отбеливания в соотношении 1:0,2		ПКН (марка Б) / активатор отбеливания в соотношении 1:0,2	
		ТАГУ	ТАЭД	ТАГУ	ТАЭД
Свежеприготовленная модельная композиция		1080	1080	1090	1080
Через 2 недели после хранения	Комнатная температура	1080	1080	1090	1180
	При 37 °С	1040	1080	1090	1140
Через 1 месяц после хранения	Комнатная температура	1000	1000	1000	1070
	При 37 °С	1000	990	1000	1000
Через 1,5 месяца после хранения	Комнатная температура	1000	990	1000	1000
	При 37 °С	990	980	1000	1000
Через 2 месяца после хранения	Комнатная температура	990	990	1000	1000
	При 37 °С	980	980	1000	1000

Из результатов, представленных в таблице 4.2.7, следует, что в составе модельных композиций порошкообразных СМС, содержащих систему энзимов Everlase/Duramil 5,3/14 и ПКН в оптимальном соотношении с активатором отбеливания (ТАГУ или ТАЭД), присутствие активатора (как ТАГУ, так и ТАЭД) не оказывает отрицательного влияния на стабильность энзимов как в условиях естественного хранения, так и в условиях повышенной температуры плюс 37 °С.

4.2.6 Оценка моющей и отбеливающей способности модельной рецептуры порошкообразного СМС

Определена моющая способность модельной рецептуры порошкообразного СМС (ПАВ, триполифосфат натрия, ПКН) с использованием ПКН технического

стабилизированного марок А и Б в сочетании с активаторами отбеливания ТАГУ в сравнении с ТАЭД Peractive AC Blue (Clariant, Германия) в массовом соотношении ПКН / активатор, равном 1:0,2.

Анализ моющей способности проводился по ГОСТ 22567.15–95 «Средства моющие синтетические. Метод определения моющей способности» на пигментно-масляном загрязнении при концентрации моющего средства 5 г/л при температурах 40 °С и 60 °С на хлопчатобумажной ткани и синтетике (полиэфире). Полученные результаты представлены в таблице 4.2.8.

Таблица 4.2.8 – Моющая способность модельной композиции порошкообразного СМС

Наименование показателя, условия проведения испытаний	Значение показателя для составов			
	ПКН (марка А) / активатор отбеливания в соотношении 1:0,2		ПКН (марка Б) / активатор отбеливания в соотношении 1:0,2	
	ТАГУ	ТАЭД	ТАГУ	ТАЭД
Моющая способность, % для пигментно-масляного загрязнения хлопчатобумажная ткань, 5 г/л, 60 °С синтетика (полиэфир), 5 г/л, 40 °С	72,0	68,4	64,6	63,4
	31,5	24,7	15,6	9,3
Прирост белизны, % абс. - хлопчатобумажная ткань - синтетика	5,4	5,0	4,95	4,8
	3,4	2,6	1,5	0,9

Из результатов, представленных в таблице 4.2.8, следует, что моющая способность модельной композиции с использованием ТАГУ выше по сравнению с моющей способностью модельной композиции с использованием ТАЭД, в сочетании с ПКН обеих марок, для обоих типов испытуемых тканей.

Оценка отбеливающей способности проводилась по ГОСТ 22567.11–82 «Средства моющие синтетические. Метод определения отбеливающей способности». Для испытаний использованы модельные композиции

порошкообразных СМС с содержанием ПКН стабилизированного технического марок А и Б в оптимальном соотношении с активаторами отбеливания ПКН / активатор, равном 1:0,2. Результаты представлены в таблице 4.2.9.

Из результатов, представленных в таблице 4.2.9, следует, что при температуре 40 °С модельная композиция порошкообразного СМС с использованием ТАГУ в качестве активатора отбеливания, обладает более высокой отбеливающей способностью по сравнению с модельной композицией порошкообразного СМС с использованием ТАЭД. При более высокой температуре модельные композиции обладают одинаковой отбеливающей способностью.

Таблица 4.2.9 – Отбеливающая способность модельных композиций порошкообразных СМС

Наименование показателя	Температура, °С	ПКН технический стабилизированный			
		Марка А		Марка Б	
		ТАГУ	ТАЭД	ТАГУ	ТАЭД
Отбеливающая способность, %	40	120	100	110	100
	60	110	110	100	100

Таким образом, использование ТАГУ в качестве активатора отбеливания в составе порошкообразных СМС обеспечивает более высокую моющую и отбеливающую способность при пониженных температурах (40 °С) по сравнению с широко используемым ТАЭД, что особенно важно при очистке синтетических тканей. Кроме этого, ТАГУ не оказывает отрицательного влияния на стабильность ПКН и на стабильность энзимов в составе порошкообразных СМС и отбеливателей.

Отчёт об испытаниях ТАГУ в качестве активатора отбеливания представлен в Приложении Н.

4.3 Применение гликольурила для получения композиционных плёночных материалов*

4.3.1 Общие характеристики плёночных материалов, модифицированных гликольурилом

Гликольурил, благодаря своей полифункциональности и каркасности химического строения, проявляет широкий спектр физиологической активности и склонность к поликонденсационным процессам. Как выраженный представитель карбамидсодержащих гетероциклов, гликольурил таит в себе нераскрытый до конца потенциал применения в медицинских приложениях, в том числе и в качестве компонентов в составе изолирующих средств для придания им необходимых биологических свойств. Введение карбамидсодержащих гетероциклов в состав плёнокообразующих материалов позволило получать новые композиционные плёнки, обладающих, наряду с изолирующими свойствами по отношению к соприкасающимся тканевым поверхностям в живом организме, регулируемой биораспадаемостью. Принимая во внимание многочисленные данные о выраженных биологических свойствах карбамидсодержащих гетероциклов и их сродство к биогенным молекулам, с определенной долей уверенности можно ожидать от получаемых композиционных плёнок проявления искомых видов биологической активности (противовоспалительной, антибактериальной и антиоксидантной).

С другой стороны, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) обладает хорошими плёнокообразующими свойствами и пригодна для использования в качестве компонента композиционных плёночных материалов в связи с имеющейся совокупностью физико-механических свойств. Na-КМЦ находится в фокусе научного интереса в контексте изучения спячной болезни с середины 1980-х годов. За четыре десятилетия исследований зафиксирован значительный объем экспериментальных данных, подтверждающих её эффективность в

* Результаты работ, представленные в настоящем подразделе, получены совместно с младшим научным сотрудником лаборатории органического синтеза химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета Ляпуновой Марией Вячеславовной

предотвращении спайкообразования при применении растворов в диапазоне концентраций от 1 % до 3 % (масс.). Примечательно, что в сравнительных исследованиях Na-КМЦ демонстрирует статистически значимое превосходство антиадгезивной активности над альтернативными средствами аналогичного терапевтического профиля [255, 256, 257]. Получаемые на основе Na-КМЦ плёнки прежде всего обладают механической прочностью и гибкостью, а также адгезией к подложке, что позволит применять их в качестве противоспаечных материалов.

В связи с вышеизложенным в нашей работе впервые проведена модификация натрий-карбоксиметилцеллюлозы, используемой в качестве плёнообразующего материала, N-гидроксикарбоксиметилгликольурилом **64a–d**.

Схема получения и предполагаемая структура композиционных плёночных материалов (КПМ) на основе Na-КМЦ, модифицированной N-гидроксикарбоксиметилпроизводными гликольурила (ГУГК), представлена на рисунке 4.3.1. Данные, характеризующие плёнки на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9), модифицированные ГУГК, приведены в таблице 4.3.1.

Результаты, полученные при модификации плёнок на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1.2) гликольурилом, представлены в таблице 4.3.2.

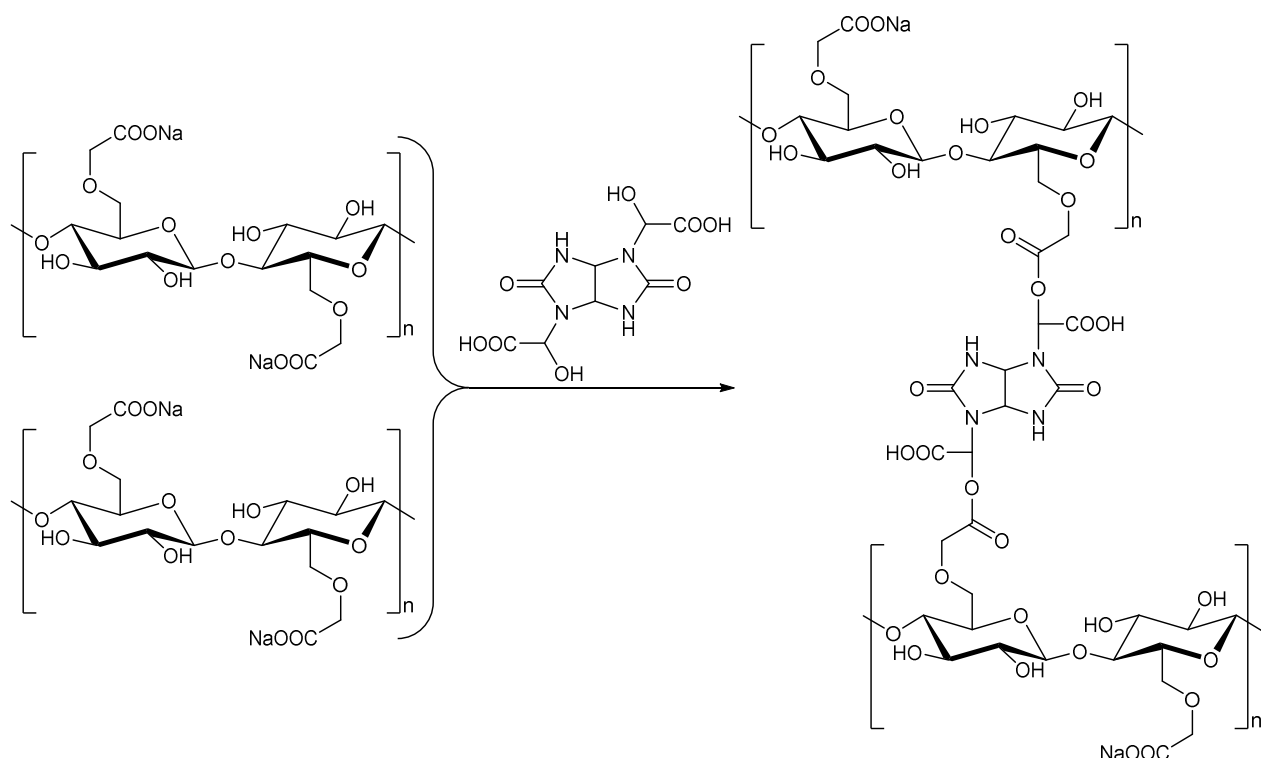


Рисунок 4.3.1 – Схема получения КПМ на основе Na-КМЦ и ГУГК

Таблица 4.3.1 – Характеристики плёнок, полученных из Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9), модифицированных ГУГК

Образец	Масса плёнокообразующего вещества, г	Концентрация добавленного раствора ГУГК, %	Масса плёнки, г	Толщина плёнки, мм
3.4_1_ГУ_ГК	0,2000	1,0	0,2693	—
3.4_0,5_ГУ_ГК	0,2000	0,5	0,2234	—
3.4_0,1_ГУ_ГК	0,2000	0,1	0,1590	0,030
3.4_0,01_ГУ_ГК	0,2000	0,01	0,1817	0,026
<i>Примечание: измерить толщину плёнок 3.4_1_ГУ_ГК и 3.4_0,5_ГУ_ГК не удалось вследствие их хрупкости</i>				

Плёнки, полученные на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2), модифицированных ГУГК, при добавлении 1,0 % и 0,5 % растворов ГУГК, являются хрупкими и легко разрушающимися материалами. Толщину образцов 4.4_1_ГУ_ГК и 4.4_0.5_ГУ_ГК измерить не удалось. Однако при использовании

растворов ГУГК с концентрацией 0,1 % и 0,01 % образуются однородные, гибкие, легко снимающиеся с подложки пленки.

Таблица 4.3.2 – Характеристики плёнок, полученных из Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2), модифицированных ГУГК

Образец	Масса плёнообразующего вещества, г	Концентрация добавленного раствора ГУГК, %	Масса плёнки, г	Толщина плёнки, мм
4.4_1_ГУ_ГК	0,2000	1,0	0,3067	–
4.4_0,5_ГУ_ГК	0,2000	0,5	0,2181	–
4.4_0,1_ГУ_ГК	0,2000	0,1	0,1777	0,0270
4.4_0,01_ГУ_ГК	0,2000	0,01	0,1961	0,0300
<i>Примечание: измерить толщину плёнок 3.4_1_ГУ_ГК и 3.4_0,5_ГУ_ГК не удалось вследствие их хрупкости</i>				

Определение оптимальной концентрации ГУГК, обеспечивающей наилучшие показатели физико-механических свойств разрабатываемых плёнок, производили методом оценки прочности плёнки на разрыв. Результаты представлены в таблице 4.3.3.

Как видно из данных таблицы 4.3.3, увеличение концентрации ГУГК приводит к значительному уменьшению напряжения при растяжении и разрыве, и значительному уменьшению деформации. Учитывая, что значения деформации при растяжении и разрыве при любой концентрации гликольурилы меньше значения этого параметра для коммерческого образца, то оптимальным комплексом физико-механических свойств обладают плёночные материалы с концентрацией ГУГК 0,01 % и 0,05 % масс. (3.4_0.01 ГУГК и 3.4_0.05 ГУГК, соответственно).

Таблица 4.3.3 – Влияние концентрации ГУГК на устойчивость пленок на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9)

Образец	Концентрация, %	Напряжение при растяжении и разрыве, МПа	Модуль Юнга	Деформация при растяжении и разрыве, %
Контроль – плёнка Seprafilm™ (Genzym Corporation, США)	–	32,02	2278,79	1,92
3.4_0.01 ГУГК	0,01	46,40	2068,81	1,77
3.4_0.05 ГУГК	0,05	40,58	2753,56	0,33
3.4_0.1 ГУГК	0,1	11,56	3033,95	0,53
3.4_0.15 ГУГК	0,15	23,05	3816,06	0,70
3.4_0.2 ГУГК	0,2	6,97	2031,86	0,43
3.4_0.3 ГУГК	0,3	19,27	3994,62	0,70
3.4_0.4 ГУГК	0,4	10,08	2646,55	0,50

Аналогично, с выбранными концентрациями ГУГК были получены и изучены пленки на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2), физико-механические характеристики образцов которых приведены в таблице 4.3.4.

Из данных таблицы 4.3.4 видно, что модификация пленок на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2) добавлением 0,01 % и 0,05 % модификатора ГУГК не приводят к улучшению физико-механических характеристик по сравнению с коммерческим образцом. В отличие от материалов на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2) образцы на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 0,9) показывают результаты, превосходящие значения для пленки «Seprafilm™».

Таблица 4.3.4 – Влияние концентрации ГУГК на устойчивость пленок на основе Na-КМЦ M.W. 250000 (DS = 1,2)

Образец	Концентрация, %	Напряжение при растяжении и разрыве, МПа	Модуль Юнга, МПа	Деформация при растяжении и разрыве, %
Контроль – плёнка Seprafilm™ (Genzym Corporation, США)	–	32,02	2278,79	1,92
4.4_0.01 ГУГК	0,01	29,68	2271,73	0,03
4.4_0.05 ГУГК	0,05	32,53	2196,57	0,05

4.3.2 Анализ полученных композиционных плёночных материалов

Результаты экспериментальной серии продемонстрировали, что у всех особей контрольной группы (не получавшей лечения с использованием плёночных материалов) выявлено формирование спаек. Морфологический анализ подтвердил наличие плоских адгезивных структур, локализованных между зоной скарификации слепой кишки и десерозированным участком брюшины, соприкасающимся с хирургически фиксированными петлями кишечника. В отличие от контрольной группы, нанесение материала Seprafilm в зону хирургического вмешательства привело к полному отсутствию плоских спаек (100 % случаев).

Экспериментальные исследования показали, что у подопытных животных, подвергшихся аппликации пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированных ГУГК, в зону повреждения кишечника, адгезивные процессы в области нанесения отсутствовали. Однако в подгруппе особей наблюдалось формирование единичных спаечных структур, локализованных между брыжеечной тканью и участком хирургического шва. Полученные данные указывают на избирательный механизм действия исследуемых плёнок: их применение

эффективно ингибирует спайкообразование непосредственно в зоне контакта с плёночным материалом.

Оценка цитотоксичности в отношении фибробластов была проводилась методом экстрактов. Инкубация клеточной линии нормальных фибробластов 3T3-L1 с различными концентрациями экстрактов исследуемых образцов композиционных плёночных материалов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, модифицированной ГУГК (3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК) в течение 24 ч также не оказывала влияния на жизнеспособность клеток (рисунок 4.3.2).

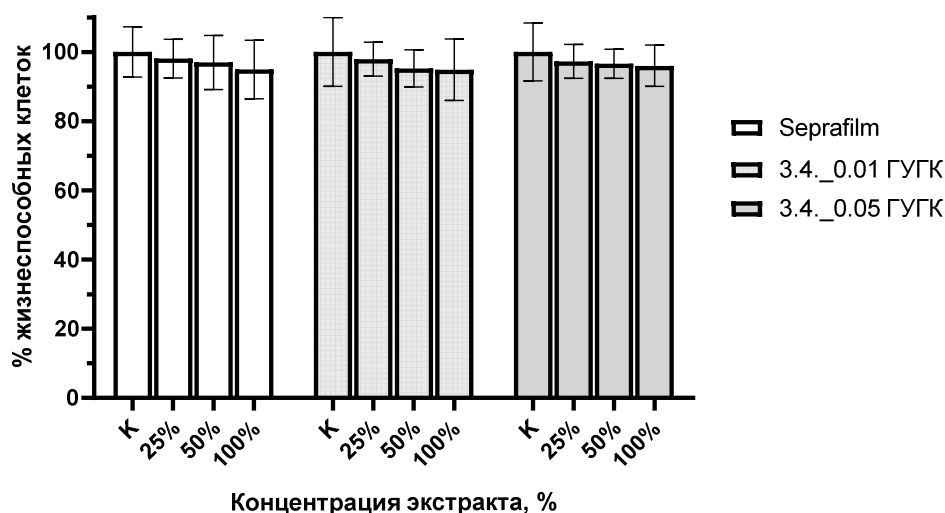


Рисунок 4.3.2 – Жизнеспособность клеток культуры нормальных фибробластов 3T3-L1 (в %) после инкубации с различными концентрациями экстрактов коммерческого образца мембраны Seprafilm™ и исследуемых плёнок

Сравнительный анализ цитотоксичности исследуемых образцов композиционных пленочных материалов 3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК и образца сравнения мембраны Seprafilm™ (Genzym Corporation, США) представлены в таблице 4.3.5. Результаты свидетельствуют о том, что цитотоксичность исследуемых образцов композиционных пленочных материалов на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, модифицированной гликольурилом (3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК) не отличается от

цитотоксичности коммерческого образца мембраны Seprafilm™ (Genzym Corporation, США).

Таблица 4.3.5 – Результаты сравнительного теста с нейтральным красным по оценке цитотоксичности различных концентраций экстрактов исследуемых образцов

Образец пленки	Экстракт, %	Жизнеспособность клеток, %, $M \pm SD$	Достоверность различий
Seprafilm™	25 %	98,1±5,6	
	50 %	96,9±7,8	
	100 %	93,0±8,6	
3.4._0.01 ГУГК	25 %	97,9±4,9	p=0,831
	50 %	95,2±5,4	p=0,177
	100 %	94,9±8,9	p=0,982
3.4._0.05 ГУГК	25 %	97,2±4,9	p=0,685
	50 %	95,6±4,2	p=0,558
	100 %	96,0±5,9	p=0,620
Примечание: p отражает достоверность различий от пленки сравнения – коммерческий образец мембраны Seprafilm™ (Genzym Corporation, США)			

Оценка цитотоксичности образцов проводилась путём сравнения оптической плотности суспензии вытяжки с кровью с оптической плотностью крови при 100 % гемолизе.

В результате экспериментов установлено, что во всех пробах при инкубации взвеси эритроцитов от пяти пациентов в трех измерениях с экстрактами исследуемых композиционных пленочных материалов 3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК и образца сравнения Seprafilm™ величина гемолиза не превышала 2 % (таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 – Влияние экстрактов образцов плёнок на гемолиз эритроцитов

Образцы	№	Гемолиз, %				
		Взвесь эритроцит ов №1	Взвесь эритроцит ов №2	Взвесь эритроцит ов №3	Взвесь эритроцит ов №4	Взвесь эритроцит ов №5
Seprafilm™	1	0,59	0,70	0,29	0,57	0,47
	2	0,38	0,20	0,87	0,43	0,49
	3	0,39	0,32	0,23	0,56	0,64
	X±m	0,45±0,07	0,41±0,15	0,46±0,20	0,52±0,04	0,53±0,06
3.4_0.01 ГУГК	1	0,38	0,47	0,28	0,82	0,53
	2	0,40	1,22	1,17	0,46	0,37
	3	0,61	0,57	0,55	0,38	0,59
	X±m	0,46±0,07	0,75±0,23	0,67±0,26	0,55±0,14	0,49±0,07
3.4_0.05 ГУГК	1	0,47	0,49	0,45	0,36	0,40
	2	0,63	0,74	0,67	0,60	0,66
	3	0,36	1,14	0,40	0,76	1,68
	X±m	0,49±0,08	0,79±0,19	0,51±0,08	0,57±0,12	0,91±0,39

Таким образом, экспериментальные образцы плёнок на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК, не обладают цитотоксическим действием в отношении эритроцитов, и их гемолитическая активность не отличается от образца сравнения Seprafilm™.

Адсорбция белка у пленки образца сравнения Seprafilm™ (Genzym Corporation, США) составляла $2,96 \pm 0,13$ % (таблица 4.3.7). Адсорбция белка у исследуемых композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК (3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК) составляла $3,06 \pm 0,17$ % ($p = 0,917$); $3,29 \pm 0,11$ % ($p = 0,117$); $3,16 \pm 0,11$ % ($p = 0,347$); $3,28 \pm 0,17$ % ($p = 0,117$) и существенно не отличалась от способности адсорбировать белок образцом сравнения Seprafilm™.

Таким образом, адгезия белка образцами исследуемых композиционных пленочных материалов на основе модифицированной ГУГК натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (3.4._0.01 ГУГК и 3.4._0.05 ГУГК) не отличается от адгезии белка образцом сравнения Seprafilm™.

Таблица 4.3.7 – Адсорбция белков на поверхности исследуемых плёнок

Образцы	№	Адсорбция белка, %				
		Сыворотка №1	Сыворотка №2	Сыворотка №3	Сыворотка №4	Сыворотка №5
Septrafilm TM	1.	2,36	2,94	1,81	3,80	1,54
	2.	4,41	2,82	2,71	3,51	3,68
	3.	2,88	3,42	3,08	2,17	3,20
	X± _m	2,96±0,13				
3.4_0.01 ГУГК	1.	4,81	3,10	2,93	4,33	3,14
	2.	3,01	2,63	2,22	2,73	2,21
	3.	0,83	4,24	5,35	2,20	3,74
	X± _m	3,16±0,11 p ₄₋₁ = 0,347				
3.4_0.05 ГУГК	1.	2,73	3,07	3,00	2,45	3,74
	2.	3,68	4,02	6,05	2,98	1,54
	3.	3,16	0,94	1,18	5,57	5,08
	X± _m	3,28±0,17 p ₅₋₁ = 0,117				

Биоразлагаемость (биodeградацию) экспериментальных образцов исследуемых плёнок определяли согласно методике, приведённой в разд. 2.3.6. В качестве контроля служил раствор Хенкса без плёночного материала. Результаты фиксировали на 2, 5, 7, 15 и 30 сутки. О результате биоразлагаемости судили по величине сухого остатка и вязкости раствора. Данные представлены в таблице 4.3.8.

Таблица 4.3.8 – Биоразлагаемость экспериментальных образцов исследуемых плёнок

Образец	Сутки	Масса образца, г	Сухой остаток, %	Степень биоразлагаемости пленки, %	Вязкость раствора, мПа·с
Раствор Хенкса (HBSS)			0,047±0,003		9,0±0,1
	2	0,0211	0,168±0,013	65,31	42,3±2,2

Образец	Сутки	Масса образца, г	Сухой остаток, %	Степень биоразлагаемости пленки, %	Вязкость раствора, мПа·с
3.4_0.01 ГУГК	5	0,0199	0,183±0,005	75,41	57,6±1,6
	7	0,0206	0,238±0,018	94,39	61,4±2,3
	15	0,0206	0,236±0,011	93,58	59,4±4,3
	30	0,0214	0,246±0,006	94,13	48,2±3,5
3.4_0.05 ГУГК	2	0,0397	0,288±0,017	59,27	74,6±3,4
	5	0,0425	0,394±0,021	75,75	87,9±4,6
	7	0,0431	0,521±0,034	98,64	112,9±4,2
	15	0,0423	0,499±0,029	96,43	102,1±4,8
	30	0,0419	0,495±0,030	96,66	83,4±5,7

Видно, что максимальное количество сухого остатка в экспериментальных образцах исследуемых плёнок наблюдалось на седьмые сутки проведения эксперимента, в дальнейшем содержание сухого остатка изменялось незначительно. Измерение вязкости растворов также подтверждает, что плёнки полностью диффундируют в раствор Хенкса на седьмые сутки. В дальнейшем на 15 и 30 сутки для всех исследуемых образцов пленочных материалов наблюдается снижение вязкости раствора, что объясняется дезинтеграцией полимера, являющегося основой пленочных материалов.

Таким образом, время биоразлагаемости (биodeградации) экспериментальных образцов плёнок составляет около 7 (семи) суток.

Для изучения влияния образцов композиционных плёночных материалов на грамположительную и грамотрицательную микрофлору в качестве тест-объектов использованы бактерии Стафилококк золотистый (*Staphylococcus aureus*) и Кишечная палочка (*Escherichia coli*) ATCC 25922 (American Type Culture Collection). Поскольку антибактериальная активность модифицирующих соединений ранее не изучалась, эксперимент проводился в два этапа. В рамках первого этапа проводилось изучение антибактериальной активности самих соединений, используемых в модификации образцов с помощью диско-диффузионного метода. На втором этапе непосредственная антибактериальная

активность пленок по сравнению с контрольным образцом с помощью диско-диффузионного метода.

Образцы групп ГУГК_0,01; ГУГК_0,05 не проявили антибактериальной активности в обоих этапах эксперимента. При исследовании образца пленки Seprafilm™ диско-диффузионным методом антибактериальной активности также не установлено. При исследовании методом Коха установлена статистически подтвержденная антибактериальная активность по сравнению с ростом бактерий на чистой среде ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что выявленная антибактериальная активность плёнки Seprafilm™ незначительна и не обнаруживается диско-диффузионным методом.

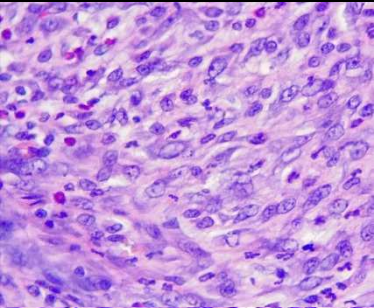
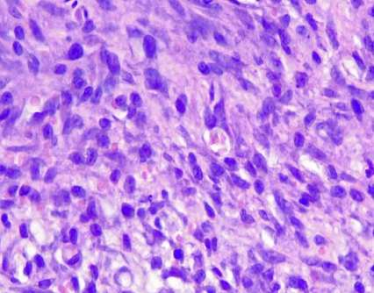
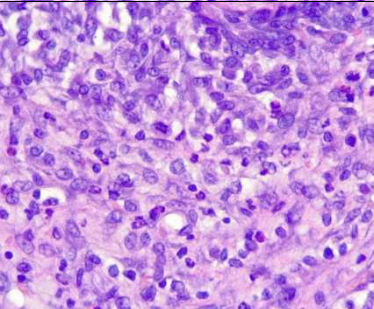
Исследованы противовоспалительные свойства композиционных плёночных материалов. Качественный состав воспалительного инфильтрата и степень выраженности воспалительной инфильтрации оценивали полуколичественным методом в баллах (1 балл – нет или слабовыраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная).

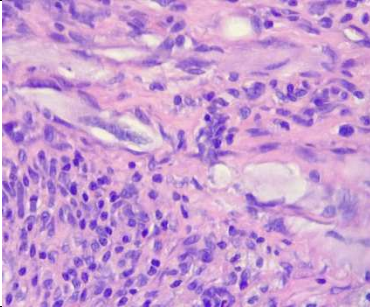
При морфологическом исследовании установлено, что при применении референтного образца Seprafilm™ отмечаются поля отечной клеточной соединительной ткани с выраженной воспалительной инфильтрацией. В инфильтрате присутствуют многочисленные нейтрофилы, лимфоциты, большое число плазмочитов, умеренное число эозинофилов. При этом степень выраженности воспалительной инфильтрации составляла $2,8 \pm 0,2$ балла (таблица 4.3.9).

Применение референтного образца Seprafilm™ сопровождалось развитием выраженной воспалительной инфильтрации и увеличением количества нейтрофилов и лейкоцитов. На фоне имплантации композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК (3.4_0,01 ГУГК, 3.4_0,05 ГУГК) наблюдалась умеренная интенсивность и менее выраженная воспалительная реакция воспалительной инфильтрации ($2,2 \pm 0,1$, $2,1 \pm 0,2$ балла, соответственно).

Выраженное противовоспалительное действие композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, как было установлено ранее [258], композиционные пленочные материалы на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК, обладают наиболее низкой способностью к адгезии макрофагов. Это может способствовать снижению количества провоспалительных клеток в области протекания спаечного процесса.

Таблица 4.3.9 – Гистологическое исследование состояния париетальной брюшины и оценка интенсивности воспаления на 8 день после имплантации экспериментальных образцов исследуемых плёнок

Исследуемая группа	Морфологическая картина состояния париетальной брюшины (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400х)	Степень выраженности воспалительной инфильтрации, баллы
Контроль (моделирование спаечной болезни)		$2,3 \pm 0,3$ (n = 10)
Моделирование спаечной болезни + Seprafilm™		$2,8 \pm 0,2$ $p_{2-1} = 0,284$ (n = 10)
Моделирование спаечной болезни + 3.4_0,01 ГУГК		$2,2 \pm 0,1$ $p_{5-2} = 0,031$ (n = 10)

Исследуемая группа	Морфологическая картина состояния париетальной брюшины (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400х)	Степень выраженности воспалительной инфильтрации, баллы
Моделирование спаечной болезни + 3.4_0,05 ГУГК		$2,1 \pm 0,2$ $p_{6-2} = 0,032$ $(n = 10)$

Известно, что активация перитонеальных макрофагов является движущим процессом воспаления, ангиогенеза, фиброза и развития спаечной болезни при хирургических травмах [259, 260]. Во-вторых, в образовании спаек и развитии воспалительного процесса важную роль играют активные формы кислорода и окислительный стресс [261]. Поэтому, обнаруженная в наших экспериментах выраженная антиоксидантная активность в модельных системах, содержащих стабильные свободные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) и 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислоту) (ABTS) у композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК (3.4_0,01 ГУГК и 3.4_0,05 ГУГК), может способствовать снижению окислительного стресса и предотвращать развитие острого воспаления в брюшной полости. Результаты определения антиоксидантной активности у композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК, представлены в таблице 4.3.10.

Таблица 4.3.10 – Определение антиоксидантной активности образцов 3.4_0,01 ГУГК и 3.4_0,05 ГУГК по снижению концентрации радикала ДФПГ

Образец	Масса пленок, мг	ДФПГ, мкмоль	% ингибирования
Модельная система	–	121,1±1,8	–
Seprafilm™ (n = 6)	10,0±0,2	119,5±0,7	1,3±0,6
3.4_0.01 ГУГК (n = 6)	10,1±0,3	90,6±3,4	25,1±2,8
3.4_0.05 ГУГК (n = 6)	10,0±0,2	79,9±7,5	34,2±6,2

Очевидно, что исследованные образцы плёнок взаимодействуют со стабильным свободным радикалом ДФПГ в модельной системе, что свидетельствует о наличии у них антиоксидантной активности.

Антиоксидантная активность образцов 3.4_0,01 ГУГК и 3.4_0,05 ГУГК была также проанализирована в отношении анион-радикала ABTS. В результате экспериментов установлено, что коммерческий образец мембраны Seprafilm™ снижает концентрацию катион-радикала ABTS в модельной системе эквивалентно 2,19±0,32 мкмоль тролокса (таблица 4.3.11). Образцы композиционных пленочных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК (3.4_0.01 ГУГК и 3.4_0.05 ГУГК) обладают антиоксидантной активностью, значительно превосходящей образец сравнения.

Таблица 4.3.11 – Антиоксидантная активность образцов плёнок, выраженная в эквивалентах тролокса

Образцы пленок	Антиоксидантная активность, мкмоль тролокса / г пленки
Seprafilm™ (n = 6)	2,19±0,32
3.4_0.01 ГУГК (n = 6)	10,02±0,86
3.4_0.05 ГУГК (n = 6)	21,27±0,91

Таким образом, экспериментальные образцы композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК (3.4_0.01 ГУГК и 3.4_0.05 ГУГК) обладают более высокой антиоксидантной активностью, чем образец мембраны Seprafilm™ (Genzym Corporation, США), и способны снижать

уровень свободных радикалов в модельных системах с использованием радикалов ДФПГ и АВТС.

На основании полученных результатов разработан лабораторный регламент получения КПМ на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК. На рисунке 4.3.3 представлена блок-схема технологических процессов ТП1 и ТП2 для получения КПМ.

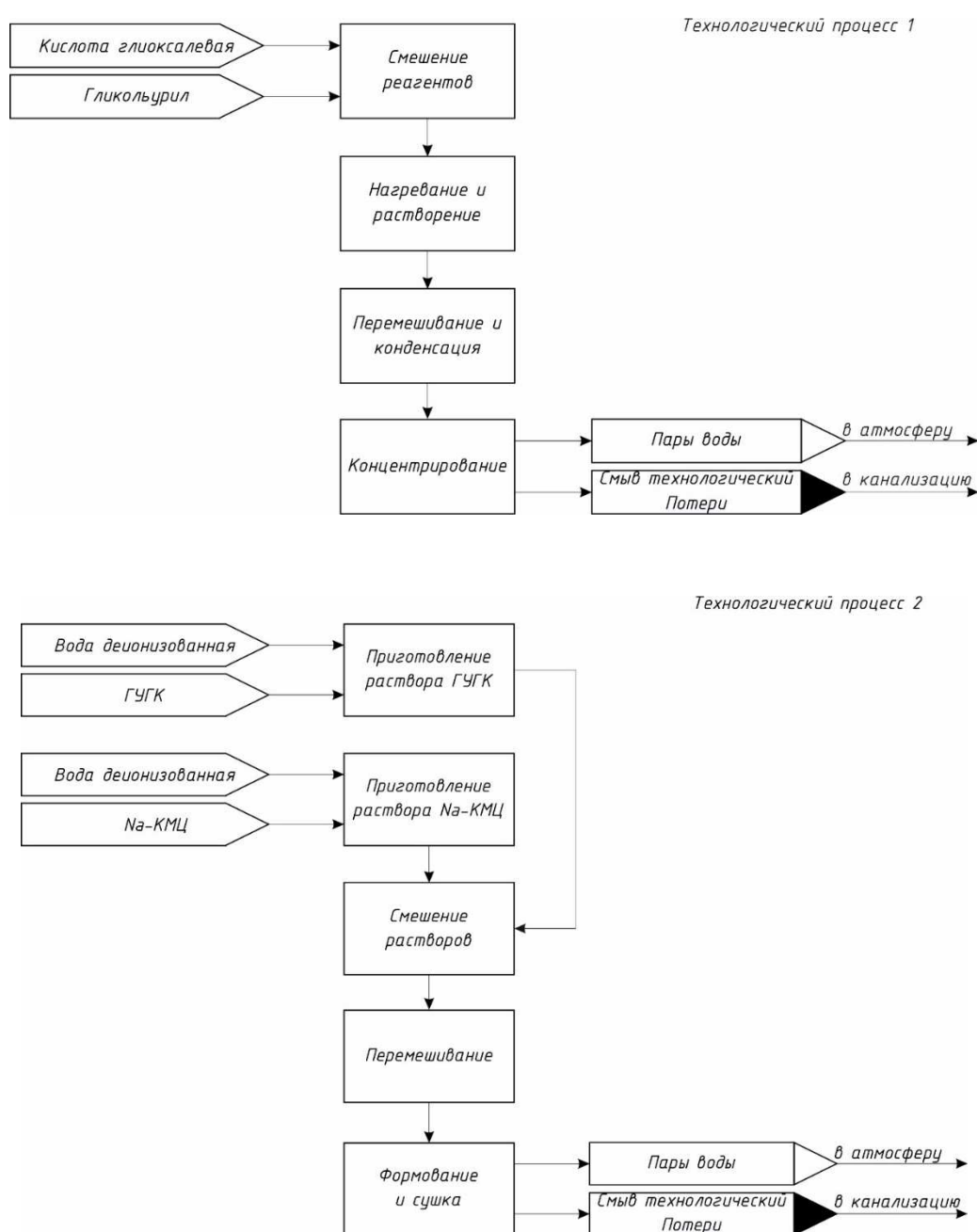


Рисунок 4.3.3 – Схемы технологических процессов ТП1 и ТП2 получения КПМ

На рисунке 4.3.4 представлена технологическая схема участка получения КПМ на основе Na-КМЦ, модифицированной ГУГК.

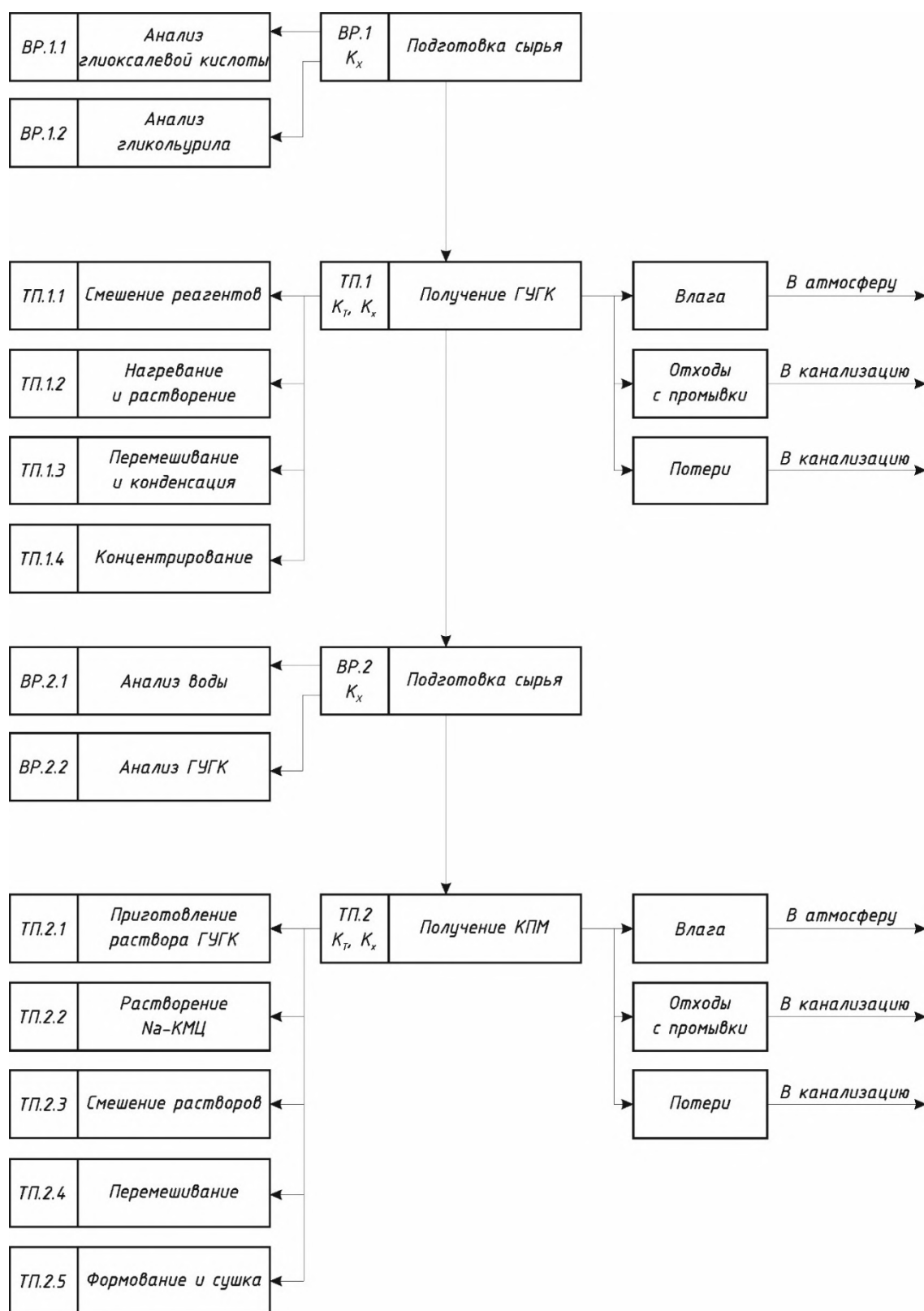


Рисунок 4.3.4 – Технологическая схема участка получения КПМ

Отчёты об исследованиях противоспаечных свойств композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной N-гидроксикарбоксиметилпроизводными гликольурилами, представлен в приложениях П–Р.

4.4 Применение N-гидроксикарбоксиметилпроизводных гликольурилы в качестве дезинтегратора при получении твёрдых лекарственных форм[†]

Поливинилпирролидон (ПВП), получаемый радикальной полимеризацией N-винилпирролидона, широко используется в качестве вспомогательного вещества в фармацевтике и косметике [262]. Например, использование ПВП в производстве твёрдых лекарственных форм (ТЛФ) позволяет обеспечить большую прочность таблеток, по сравнению с имеющимися на рынке производными целлюлозы — карбоксиметилцеллюлозой и 2-гидроксипропилцеллюлозой. Помимо свойств сухого связующего, ПВП обладает функцией дезинтеграции за счёт способности к набуханию без гелеобразования, а также высокой сыпучестью и хорошей прессуемостью. Кроме указанных характеристик, ПВП способствует повышению биодоступности лекарственных средств (антибиотиков, анальгетиков, химиотерапевтических средств) [263]. Удобством использования ПВП в качестве связующего является лёгкость его растворения в воде и водно-спиртовых смесях.

В зависимости от количества инициатора получают ПВП с различной молекулярной массой. Существуют также ПВП, получаемые сополимеризацией с другими мономерами и, соответственно, различной растворимостью в воде. Основные торговые марки, под которыми выпускается ПВП – это «Коллидон», производимый химическим концерном BASF (Германия) и «Плаздон», выпускающийся в США компанией ISP [263] (рисунок 4.4.1). На территории России производство поливинилпирролидона отсутствует.

[†] Результаты работ, представленные в настоящем подразделе, получены совместно с младшим научным сотрудником лаборатории органического синтеза химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета Ляпуновой Марией Вячеславовной

В разделе 3.1.6 описаны синтез и идентификация N-гидроксикарбоксиметилпроизводных гликольурида (ГУГК). Полученные соединения испытаны в качестве основы для получения термоотверждаемого полимера, который может быть использован в качестве заменителя поливинилпирролидона.

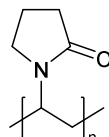


Рисунок 4.4.1 – Структурная формула поливинилпирролидона

Испытания проводились в центральной заводской лаборатории АО «Органика» (г. Новокузнецк, Кемеровская область). Нарботка таблеток «Лизиноприл», «Венлафаксин» велась по действующим технологическим инструкциям. Сравнительные характеристики ГУГК (испытуемый образец) и Повидона К-17 приведены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 – Характеристики испытываемого образца ГУГК в сравнении с Повидоном К-17

Параметр	Значения для образцов связующего	
	ПВП К-17	Испытуемый образец
Растворимость	Вода, метанол	Вода, метанол
Фракционный состав гранулята: частиц с размером более 200 нм / менее 200 нм	35 / 65	30 / 70
Оптимальная влажность гранулята, %	4-4,5	4,5
Прочность ТЛФ на истирание, %	> 99	> 99
Прочность ТЛФ на излом, Н	> 40	> 40

Использование ГУГК в качестве дезинтегратора приводит к получению таблеток, по физико-технологическим свойствам идентичным таблеткам, полученным с использованием промышленных образцов Повидона К-17.

С использованием полученных физико-технологических данных получена опытная партия таблеток «Венлафаксин» и определены профили высвобождения действующего вещества путём изучения сравнительной кинетики растворения. В качестве референсного образца использован препарат «Венлафаксин Органика», серийно выпускаемый предприятием. Сравнительные характеристики препаратов представлены в таблице 4.4.2. В качестве стандартного образца предприятия использован «Венлафаксина гидрохлорид» производства «Aarti Industries, Ltd.» (Индия), с количественным содержанием действующего вещества 99,8 % (масс.).

Испытания проводили на шести таблетках для референсного лекарственного препарата и на четырёх таблетках для исследуемого лекарственного препарата. Результаты высвобождения действующего вещества из обоих лекарственных препаратов представлены в таблице 4.4.3–4.4.4.

Таблица 4.4.2 – Сравнительные характеристики референсного препарата «Венлафаксин» и опытной партии таблеток «Венлафаксин», полученных с использованием дезинтегратора ГУГК

Характеристика	Препарат	
	Референсный (R)	Исследуемый (Т)
Торговое наименование	Венлафаксин Органика	
Международное непатентованное наименование	Венлафаксин	Венлафаксин
Лекарственная форма	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой
Дозировка	75 мг	37,5 мг
Номера серий	20622	40822
Дата производства	Июнь 2022 г.	Август 2022 г.
Годен до	Июнь 2027 г.	Август 2022 г.
Тип серии	Опытно-промышленный	Опытно-промышленный

Таблица 4.4.3 – Результаты высвобождения действующего вещества из референсного лекарственного препарата в среде растворения – вода (по НД)

№ таблетки	Временные точки, мин							
	5		10		15		30	
	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %
1	0,1546	45,29	0,2505	73,38	0,2705	79,24	0,2693	78,88
2	0,2524	73,93	0,3164	92,68	0,3181	93,18	0,3197	93,65
3	0,2044	59,87	0,2994	87,70	0,3029	88,73	0,2997	87,79
4	0,1812	53,08	0,2631	77,07	0,2712	79,44	0,2725	79,82
5	0,1702	49,86	0,2811	82,34	0,2920	85,53	0,2962	86,76
6	0,1747	51,17	0,2708	79,32	0,2775	81,29	0,2799	81,99
X _{ср} , %		55,5		82,1		84,6		84,8
RSD, %		18,4		8,7		6,6		6,6

Таблица 4.4.4 – Результаты высвобождения действующего вещества из исследуемого лекарственного препарата в среде растворения – вода (по НД)

№ таблетки	Временные точки, мин							
	5		10		15		30	
	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %	A _i	X _i , %
1	0,2118	62,04	0,3019	88,43	0,3037	88,96	0,3018	88,40
2	0,2218	64,97	0,3139	91,95	0,3152	92,33	0,3077	90,13
3	0,2124	62,22	0,2947	86,32	0,2983	87,38	0,3034	88,87
4	0,2006	58,76	0,2928	85,77	0,2912	85,30	0,2922	85,59
X _{ср} , %		62,0		88,1		88,5		88,3
RSD, %		4,1		3,2		3,4		2,2

Сопоставление профилей высвобождения действующего вещества в референсном и исследуемом лекарственных препаратах представлено на рисунке 4.4.2.

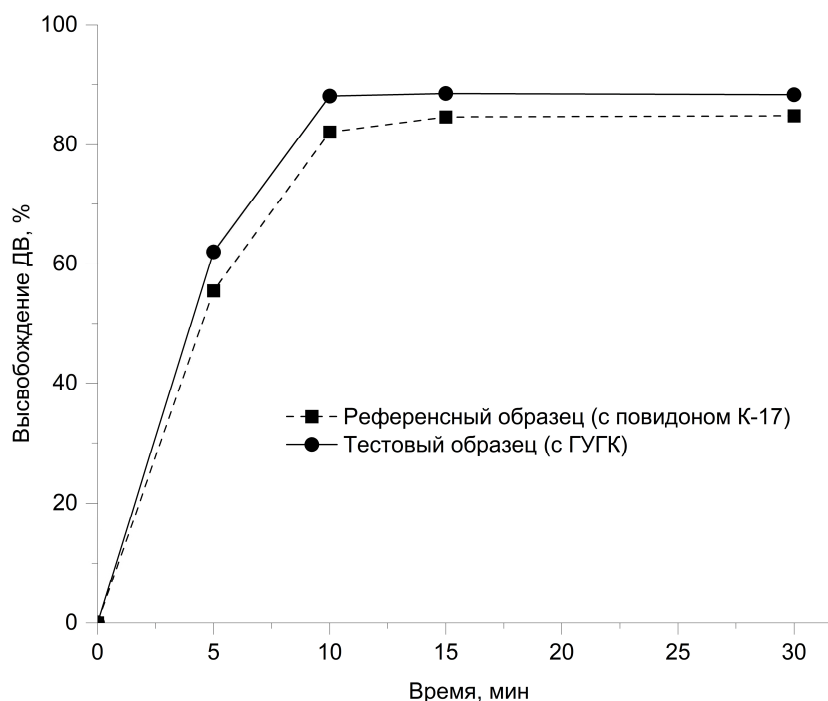


Рисунок 4.4.2 – Сопоставление профилей высвобождения действующего вещества в референсном и исследуемом лекарственных препаратах

С использованием полученных данных проведён расчёт фактора подобия, результаты представлены в таблице 4.4.5.

Таблица 4.4.5 – Результаты расчёта фактора подобия при высвобождении действующего вещества из референсного и исследуемого лекарственных препаратов в среде растворения – вода (по НД)

Временная точка, мин	Высвобождение действующего вещества, %		Δ	Δ ²
	Референсный препарат (R)	Исследуемый препарат (T)		
5	55,5	62,0	6,50	42,250
10	82,1	88,1	6,00	36,000
15	84,6	88,5	3,90	15,210
30	84,8	88,3	3,50	12,250
СУММА	307	326,9	19,90	105,710
Фактор подобия $f_2 = 64$				

Полученные результаты следует считать достоверными, поскольку величины относительного стандартного отклонения, рассчитанные для каждой временной точки, составили: в первой точке от 4,1 % до 18,4 %, для остальных точек от 2,2 %

до 8,7 % (таблицы 4.5.3–4.5.4). Профиль высвобождения действующего вещества из исследуемого лекарственного препарата сопоставим профилю высвобождения действующего вещества из препарата-референса. Фактор подобия составил 66,0 (таблица 4.4.5), что больше минимально необходимого значения, равного 50.

Результаты испытаний образцов ГУГК, использованных в качестве дезинтегратора, представлены в Приложении С.

4.5 Применение гликольурила в качестве удобрения продолженного действия и стимулятора роста растений

4.5.1 Оценка влияния гликольурила на посевные качества семян сельскохозяйственных культур

В результате проведенных опытов в лабораторных условиях выявлено, что всхожесть тест-культур в варианте с 0,2 % раствором гликольурила незначительно отклоняется от фоновых значений (таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 – Оценка влияния гликольурила на сельскохозяйственные культуры

Культура	Вариант эксперимента	Энергия прорастания, %	Всхожесть, %	Сырая масса 10 проростков, г
Пшеница яровая <i>Triticum aestivum</i> L.	Контроль	100	100	2,68
	Гликольурил	100	100	2,54
Амарант багряный <i>Amaranthus cruentus</i> L.	Контроль	74,0	84,7	0,09
	Гликольурил	68,0	82,7	0,09
Томат культурный <i>Lycopersicon esculentum</i> Mill.	Контроль	85,0	93,3	0,29
	Гликольурил	88,3	90,0	0,27
<i>Примечание: «контроль» – дистиллированная вода, «гликольурил» – водный раствор гликольурила с концентрацией 0,2 % масс.</i>				

Всхожесть возросла по сравнению с контролем от 8,6 % до 18,6 %. Опудривание семян перед посевом (из расчета 2 кг на тонну семян) увеличило всхожесть на 9,8 %. Отмечено стимулирование развития надземной части и корневой системы у проростков. Возросла сухая масса проростков в варианте 0,5 % и 0,4 %, соответственно, на 5,7 % и 2,8 % по сравнению с контролем. Опудренные семена также имели сухую массу проростков больше на 5,7 %.

В результате проведенных исследований выявлено, что пшеница яровая положительно отзывается на предпосевную обработку семян в виде опудривания гликольурилом. Более эффективно проводить опудривание из расчета 2–3 кг на тонну семян. Энергия прорастания увеличивается на 4,8 %, а всхожесть на 9,8 % по сравнению с контролем. Таким образом, гликольурил можно использовать для предпосевной подготовки семян яровой пшеницы в виде опудривания. Этот способ менее трудоёмок для производственных условий, т.к. гликольурил растворяется только в горячей воде при температуре не менее 100 °С и очень быстро кристаллизуется из водных растворов в концентрации выше 0,2 % масс. Водные растворы гликольурила с концентрацией не более 0,2 % масс. могут использоваться для проращивания семян в лабораторных условиях.

Аналогичным образом оценено воздействие сухого гликольурила на проросшие семена. Предпосевную обработку семян проводили из расчета 0,2 г гликольурила на 100 г семян. Для обработки брали семена и гликольурил и перемешивали их с добавлением небольшого количества воды. В результате проведенных лабораторных опытов выявлено, что в варианте с обработкой семян гликольурилом у тест-культур (пшеница, амарант, рапс, земляника) энергия прорастания увеличилась на 9,6–24,1 %, всхожесть возросла на 5,3–20,2 % по сравнению с контролем (таблица 4.5.3). Максимально увеличились посевные качества медленно прорастающих семян земляники. Не выявлено угнетающего действия гликольурила на семена тест-культур.

Таблица 4.5.3 – Оценка влияния гликольурила на сельскохозяйственные культуры

Культура	Вариант эксперимента	Энергия прорастания, %	Всхожесть, %
Яровая пшеница Triticum aestivum L.	Контроль	84,7	95,0
	Гликольурил	95,2	100,0
Амарант багряный Amaranthus cruentus L.	Контроль	72,7	87,0
	Гликольурил	79,7	92,0
Рапс яровой Brassica napus L.	Контроль	82,3	100
	Гликольурил	91,7	108,7
Земляника Fragaria × Ananassa D.	Контроль	62,3	100,0
	Гликольурил	77,3	102,2
Примечание: «контроль» – эксперимент без обработки проросших семян гликольурилом			

4.5.2 Влияние гликольурила на рост и развитие сельскохозяйственных культур

Полевые опыты по оценке влияния гликольурила на рост и развитие яровой пшеницы (сорт «Новосибирская-29») были проведены в экспериментальном хозяйстве Сибирского ботанического сада ТГУ (экспериментальные посевы) и ЗАО «Дубровское» Кожевниковского района Томской области (производственные посевы).

В экспериментальных посевах, проведённых в СибБС, при анализе структуры урожая отмечается положительная тенденция в варианте с обработкой семян гликольурилом (таблица 4.5.4). Количество колосков с 1 м² возросло на 12 %, масса зерна на 4,1 %, масса 1000 зерен на 6,1 % по сравнению с контролем.

Таблица 4.5.4 – Влияние гликольурила на структуру урожая пшеницы яровой (сорт «Новосибирская-29») в экспериментальных посевах

Вариант опыта	Количество колосьев, шт./м ²	Масса зёрен, г/м ²	Масса 1000 зёрен, г
Контроль (без обработки семян)	500	496,4	44,5
Обработка семян гликольурилом, 3 кг/т	560	516,8	47,2

Вариант опыта	Количество колосьев, шт./м ²	Масса зёрен, г/м ²	Масса 1000 зёрен, г
Внесение гликольурила в почву, 60 кг/га	492	392,0	42,0
Внесение гликольурила в почву, 90 кг/га	544	368,0	38,1

Анализ урожайности выборки из 100 колосков показал, что масса зерна увеличивается только в варианте с предпосевной обработкой семян на 15 % по сравнению с контролем (таблица 4.5.5). В вариантах при внесении гликольурила в почву отмечается снижение элементов структуры урожая.

Таблица 4.5.5 – Влияние гликольурила на массу зерна 100 колосков в граммах (экспериментальные посе́вы)

Повторнос ть	Контроль (без обработки семян)	Обработка семян гликольурилом, 3 кг/т	Внесение гликольурила в почву, 60 кг/га	Внесение гликольурила в почву, 90 кг/га
I	134	140	111	117
II	124	161	113	113
III	129	144	131	115
Среднее	129,0 ± 2,9	148,3 ± 6,4	118,3 ± 6,4	115,0 ± 1,2

В результате проведенных исследований в производственных посевах ЗАО «Дубровское» выявлено, что предпосевная обработка семян пшеницы положительно повлияла на структуру урожая (таблица 4.5.6). Увеличилась длина колоса на 2,7 %, количество зёрен в колосе на 13,3 %, масса зерна в колосе на 19,4 %, масса 1000 зерен на 2,9 % по сравнению с контролем.

Таблица 4.5.6 – Влияние предпосевной обработки семян гликольурилом на структуру урожая пшеницы яровой (сорт «Новосибирская-29») в производственных посевах

Варианты опыта	Длина колоса, мм	Количество зёрен в колосе, шт. (среднее)	Масса зерна в колосе, г	Масса 1000 зёрен, г
Контроль (без обработки семян)	$72,8 \pm 1,1$	$21,8 \pm 0,6$	$0,93 \pm 0,03$	41,9
Min	63	17	0,6	41,0
Max	88	32	1,4	42,6
Обработка семян гликольурилом, 3 кг/т	$74,8 \pm 0,8$	$24,7 \pm 0,6$	$1,11 \pm 0,03$	43,1
Min	62	17	0,6	41,4
Max	85	35	1,4	45,4

Анализ зелёной массы пшеницы в фазу восковой спелости показал, что по основным параметрам (протеин, клетчатка, зола, перевариваемый протеин, каротин) отмечено увеличение в вариантах с дозой гликольурила 60 кг/га и 90 кг/га как в сырой массе, так и в сухом веществе, что говорит об усвояемости гликольурила растениями (таблица 4.5.7).

Таблица 4.5.7 – Влияние гликольурила на показатели питательности зеленой массы пшеницы

Эксперимент	Содержание	Протеин, %	Клетчатка, %	Зола, %	Перевариваемый протеин, г	Каротин, г
Контроль	В натуральном веществе	3,8	8,2	2,6	21	3
	В сухом веществе	9,24	20,2	6,3	52	6
Внесение ГУ в почву, 60 кг/га	В натуральном веществе	4,0	9,4	2,8	23	3
	В сухом веществе	9,55	22,4	6,7	55	8
Внесение ГУ в почву, 90 кг/га	В натуральном веществе	4,2	8,6	2,7	27	9

	В сухом веществе	11,13	22,5	7,0	71	23
--	---------------------	-------	------	-----	----	----

Анализ почвенных образцов с экспериментальных посевов пшеницы Сибирского ботанического сада не показал существенных изменений в составе почв от внесения гликольурила в почву и при обработке семян (таблица 4.5.8).

Таблица 4.5.8 – Анализ почвенных образцов (с экспериментальных посевов) при внесении гликольурила в почву и обработке семян

Показатель	Значение (P = 0,95)			
	Контроль	Обработка семян	Внесение в почву, 60 кг/га	Внесение в почву, 90 кг/га
рН солевой вытяжки	6,0	5,3	5,5	6,0
Гидролитическая кислотность, ммоль / 100 г	1,75	3,72	3,50	1,75
Массовая доля подвижного фосфора (P ₂ O ₅), мг/кг	280	265	265	250
Массовая доля подвижного калия (K ₂ O), мг/кг	80	140	88	72
Массовая доля гумуса, %	3,2	3,4	2,8	2,7
Массовая доля нитратного азота, мг/кг	33,9	61,7	41,7	2,8
Массовая доля обменного кальция, ммоль/100 г	10,0	7,8	7,8	8,5
Массовая доля обменного магния, ммоль/100 г	0,80	0,80	0,80	0,90

Отмечается повышение массовой доли подвижного калия и нитратного азота в вариантах с обработкой семян гликольурилом и в варианте со внесением гликольурила в почву в количестве 60 кг/га. В варианте с обработкой семян подвижный калий увеличивается на 75 %, нитратный азот на 82 % по сравнению с контролем. При внесении гликольурила в почву в количестве 60 кг/га

увеличивается подвижный калий на 10 % и нитратный азот на 23 %. При внесении в почву гликольурила в количестве 90 кг/га наблюдается ингибирование, т.к. содержание нитратного азота в почве составляет около 8,3 %.

4.5.3 Оценка последствий норм внесения гликольурила в почву (второй год)

Проведена оценка последствий внесения гликольурила в почву на второй год. В таблицах 4.5.9 – 4.5.10 представлены параметры, характеризующие динамику роста растений пшеницы в фазу начала колошения и колошения. В первый срок учёта отмечены достоверные различия по высоте растений пшеницы в варианте внесения 90 кг/га. Высота растений возросла на 22,9 % по сравнению с контролем. По другим параметрам достоверных различий не обнаружено.

Таблица 4.5.9 – Влияние последствий гликольурила на морфометрические параметры развития пшеницы (первый срок учёта)

Параметры	Вариант опыта		
	Контроль	Внесение 60 кг/га	Внесение 90 кг/га
Высота побега, см	49,6	49,92	60,94
Количество побегов, шт.	1,6	1,4	1,4
Количество листьев, шт.	6,6	5,8	6,8
Площадь листовой поверхности, см ²	53,47	55,72	56,84
Надземная масса сырая, г	2,21	2,33	2,7
Надземная масса сухая, г	0,59	0,7	0,66

Таблица 4.5.10 – Влияние последствий гликольурила на морфометрические параметры развития пшеницы (второй срок учёта)

Параметры	Вариант опыта		
	Контроль	Внесение 60 кг/га	Внесение 90 кг/га
Высота побега, см	62,24	63,78	66,98
Количество побегов, шт.	1,6	2,2	2,0
Количество листьев, шт.	8,2	12,0	10,0

Параметры	Вариант опыта		
	Контроль	Внесение 60 кг/га	Внесение 90 кг/га
Площадь листовой поверхности, см ²	76,97	85,36	94,54
Надземная масса сырая, г	3,41	3,57	3,64
Надземная масса сухая, г	0,8	1,08	1,24

Во второй срок учёта отмечены достоверные различия в обоих вариантах по количеству листьев и воздушно-сухой массе растений пшеницы. Количество листьев в варианте внесения 60 кг/га возросло на 46,3 %, воздушно-сухая масса растений на 35,0 %. В варианте внесения 90 кг/га количество листьев увеличилось на 22,0 % и воздушно-сухая масса растений на 55,0 %. Таким образом, прослеживается пролонгированное действие гликольурила и на второй год после внесения его локально при посеве в обеих дозах внесения.

В начальные стадии онтогенеза накопление биомассы растений происходит, в основном, за счет процессов биосинтеза, которые являются отзывчивыми на многие природные и антропогенные факторы, поэтому при оценке последствий гликольурила на пшеницу была исследована интенсивность фотосинтеза (таблица 4.5.11).

Таблица 4.5.11 – Влияние гликольурила на интенсивность фотосинтеза пшеницы

Параметр	Варианты опыта		
	Контроль	Внесение 60 кг/га	Внесение 90 кг/га
Интенсивность фотосинтеза, мкмоль/м ²	17,0	23,66	23,94
Устьичная проводимость, моль/м ²	0,26	0,67	0,58
Межклеточная концентрация CO ₂ , мкмоль/моль	251,6	287,35	276,4
Транспирация, ммоль/м ²	3,96	5,4	5,54

Интенсивность фотосинтеза исследовали в один срок, на начало кущения. Проведенные исследования свидетельствуют, что в вариантах опыта после внесения 60 кг/га и 90 кг/га прослеживается влияние последствий гликольурила,

что положительно влияет на фотосинтетические процессы. В вариантах с гликольурилом увеличивается интенсивность фотосинтеза на 39,2–40,8 %, устьичная проводимость на 123,1–157,7 % и транспирация на 38,2–42,1 %.

Структура урожая пшеницы определяется рядом параметров, связанных с плотностью посева и продуктивностью колоса (таблица 4.5.12).

Таблица 4.5.12 – Структура урожая пшеницы на второй год после внесения гликольурила

Параметр	Вариант опыта		
	Контроль	После внесения 60 кг/га	После внесения 90 кг/га
Высота растений, см	94,1	88,4	94,0
Число побегов, шт./м ²	264,25	280,12	313,01
Длина колоса, мм	66,06	76,84	74,98
Масса колоса, г	1,07	1,49	1,20
Число зёрен в колосе, шт.	20,28	26,94	22,04
Масса зерна в колосе, г	0,70	1,01	0,78
Масса 1000 семян, г	41,02	42,69	42,94
Урожайность зерна, г/м ²	166,61	194,14	208,39

Результаты исследования показали, что во всех вариантах опыта не отмечено достоверных различий по высоте растений. Наиболее сильно проявляется последствие гликольурила (после внесения 60 кг/га и 90 кг/га) на весовые параметры зерновой продуктивности. Отмечено достоверное превышение по длине колоса, массе колоса, массе зерна в колосе и урожайности по сравнению с контролем. Урожайность зерна с 1 м² возрастает, соответственно на 16,5–25,1 %, что также свидетельствует о пролонгированном действии гликольурила.

4.5.4 Влияние обработки семян и норм локального внесения гликольурила на фенологию развития и морфометрические параметры пшеницы

Проведено сравнение влияния обработки семян и норм локального внесения гликольурила на фенологию развития и морфометрические параметры пшеницы.

Фенологические наблюдения не выявили различий в основных фазах развития в вариантах опыта. Динамика роста и накопления биомассы растений пшеницы проводилась в два срока. В таблицах 4.5.13–4.5.15 представлены параметры, характеризующие динамику роста растений пшеницы и особенности накопления биомассы по органам.

Таблица 4.5.13 – Влияние способов и доз внесения гликольурила на морфометрические параметры развития пшеницы (первый срок учёта)

Параметр	Вариант опыта			
	Контроль	Обработка семян	Внесение в почву 60 кг/га	Внесение в почву 90 кг/га
Высота побегов, см	49,6	57,9	50,82	56,5
Количество побегов, шт.	1,6	2,4	1,6	1,8
Количество листьев, шт.	6,6	8,0	8,4	7,6
Площадь листовой поверхности, см ²	53,47	79,18	57,91	66,38
Надземная масса сырая, г	2,21	4,36	3,02	3,06
Надземная масса сухая, г	0,59	1,3	0,67	0,83

В первый срок учёта во всех вариантах опыта отмечается увеличение высоты растений, прослеживаются достоверные различия по сырой массе растений пшеницы. В варианте с обработкой семян получены достоверные различия по всем параметрам развития пшеницы.

Во второй срок измерений во всех вариантах опыта наблюдаются достоверные различия по линейным и весовым параметрам. Незначительно возрастает высота растений, достоверно увеличивается количество листьев на 31,7–80,5 %, воздушно-сухая масса растений возрастает на 43,8–67,5 % по сравнению с контролем. Параметры зерновой продуктивности пшеницы (длина колоса, масса колоса, число и масса зёрен в колосе, масса 1000 штук семян, урожайность зерна) достоверно превышают показатели контрольных растений, что

связано с увеличением уровня азотного питания. Максимальный эффект отмечен в варианте с обработкой семян, урожайность возросла на 36,8 %. При внесении высоких доз гликольурила (60 и 90 кг/га) урожайность увеличивается, соответственно, на 22,5–26,8 %.

Таблица 4.5.14 – Влияние способов и доз внесения гликольурила на морфометрические параметры развития пшеницы (второй срок учёта)

Параметр	Вариант опыта			
	Контроль	Обработка семян	Внесение в почву 60 кг/га	Внесение в почву 90 кг/га
Высота побегов, см	62,24	73,88	64,58	74,88
Количество побегов, шт.	1,6	2,2	2,4	2,4
Количество листьев, шт.	8,2	14,8	12,0	12,0
Площадь листовой поверхности, см ²	76,97	106,83	89,31	91,06
Надземная масса сырая, г	3,41	3,75	4,19	5,55
Надземная масса сухая, г	0,8	1,26	1,16	1,34

Таблица 4.5.15 – Влияние способов и доз внесения гликольурила на структуру урожая пшеницы

Параметр	Вариант опыта			
	Контроль	Обработка семян	Внесение в почву 60 кг/га	Внесение в почву 90 кг/га
Высота растений, см	94,1	89,43	89,0	95,85
Число продуктивных побегов, шт./м ²	264,25	332,51	315,54	356,22
Длина колоса, мм	66,06	76,86	73,08	81,18
Масса колоса, г	1,07	1,44	1,21	1,46
Число зёрен в колосе, шт.	20,28	24,96	24,72	26,84
Масса зерна в колосе, г	0,7	0,9	0,84	1,06

Масса 1000 семян, г	41,02	43,25	42,35	41,99
Урожайность зерна, г/м ²	166,61	228,05	204,12	211,23

Следовательно, обработка семян перед посевом и локальное внесение высоких доз гликольурила (60 и 90 кг/га) на почве с низкой обеспеченностью азотом позволило повысить урожай пшеницы на 22,5–36,8 %.

4.5.5 Влияние способов и доз внесения гликольурила на характеристики фотосинтеза и показатели почвы

Установлено проявление положительного действия гликольурила на интенсивность фотосинтеза при локальном внесении в почву при посеве и при обработке семян (таблица 4.5.16). Как свидетельствуют результаты исследований, по всем вариантам опыта с гликольурилом возрастает интенсивность фотосинтеза на 48,5–70,0 %, устьичная проводимость на 123,1–169,2 %, интенсивность транспирации на 51,9–82,1 %.

Таблица 4.5.16 – Влияние доз и способов внесения гликольурила на интенсивность фотосинтеза

Параметры	Варианты опыта			
	Контроль	Обработка семян	Внесение в почву 60 кг/га	Внесение в почву 90 кг/га
Интенсивность фотосинтеза, мкмоль/м ²	17,0	25,79	25,25	28,92
Устьичная проводимость, моль/м ²	0,26	0,58	0,58	0,70
Межклеточная концентрация CO ₂ , мкмоль/моль	251,6	266,24	268,58	264,49
Транспирация, ммоль/м ²	3,96	6,01	6,34	7,11

Чистая продуктивность фотосинтеза (ЧПФ) также возрастает (таблица 4.5.17).

Таблица 4.5.17 – Влияние способов и доз внесения гликольурила на чистую продуктивность фотосинтеза

Вариант опыта	Дата измерения				ЧПФ, г сухого вещества с 1 м ² в сутки
	Первый срок учёта		Второй срок учёта		
	Масса сухих листьев, г	Площадь листьев, см ²	Масса сухих листьев, г	Площадь листьев, см ²	
Контроль	0,28	53,47	0,42	76,97	3,066
Обработка семян	0,38	79,18	0,74	106,83	5,529
Внесение в почву, 60 кг/га	0,33	57,91	0,53	89,31	3,881
Внесение в почву, 90 кг/га	0,26	66,38	0,48	91,07	3,992
Последействие внесения в почву, 60 кг/га	0,24	55,72	0,51	85,36	5,468
Последействие внесения в почву, 90 кг/га	0,23	56,84	0,51	94,54	5,284

Проведены экспериментальные исследования в естественных условиях по влиянию гликольурила на активность каталазы и динамику численности гетеротрофных бактерий, отвечающих за создание почвенного плодородия. В таблице 4.5.18 представлена кинетика роста гетеротрофных бактерий в почве почти во всех вариантах опыта, по сравнению с контролем. Достоверно высокая численность гетеротрофов отмечена в варианте с обработкой семян и при внесении гликольурила в почву в количестве 60 кг/га. В этих вариантах отмечено усиление ферментативной активности почвы на примере каталазы.

Таблица 4.5.18 – Влияние доз и способов внесения гликольурила на численность гетеротрофных бактерий и активность каталазы почвы

Показатели	Вариант опыта					
	Контроль	Обработка семян	Внесение гликольурила в почву		Последствие внесения гликольурила	
			60 кг/га	90 кг/га	60 кг/га	90 кг/га
Численность гетеротрофных бактерий с 1 г почвы, шт.	40,7·10 ⁴	373,3·10 ⁴	271,7·10 ⁴	45,7·10 ⁴	49,7·10 ⁴	41,0·10 ⁴
Активность каталазы почвы, мл O ₂ /г	3,0	3,6	3,4	3,0	3,1	3,0

Таким образом, обработка семян перед посевом и внесение гликольурила в почву при посеве в дозе 60 кг/га способствуют росту числа гетеротрофных бактерий, повышающих плодородие почв, а также повышению активности каталазы почвы.

4.5.6 Результаты внесения гликольурила под ягодные культуры

Низкое содержание азота в почвах питомника не позволяет вырастить высококачественный посадочный материал садовых культур, поэтому необходимо проводить подбор норм внесения азотных удобрений с учетом их выноса. В опытах с земляникой и жимолостью вносили гликольурил при посадке (20–30 г на метр погонный). В результате исследований установлено положительное влияние гликольурила на рост и развитие растений (таблица 4.5.19–4.5.20). Особенно эффективно внесение гликольурила при доращивании саженцев жимолости. Достоверны различия по высоте растений, ширине кроны, суммарной длине побегов и количеству листьев.

Таким образом, локальное внесение гликольурила (осенью при посадке) позволяет сбалансировать азотное питание земляники и жимолости на протяжении следующего периода вегетации, что ускоряет развитие и увеличивает выход стандартных саженцев. При локальном внесении азотных удобрений установлено, что они оказывают стимулирующее действие на развитие корневой системы, что

усиливает их способность поглощать питательные элементы из почвы, особенно из того её объёма, в который непосредственно внесены удобрения.

Таблица 4.5.19 – Влияние гликольурила на морфометрические параметры развития растений земляники

Сорт	Вариант опыта	Высота куста, см	Количество, шт.				Высота цветоноса, см
			Листьев	Цветоносов	Цветков и ягод	Усов	
Александрина	Контроль	15,3	7,8	3,2	12,8	11,1	14,9
	ГУ	18,2	12,0	4,5	15,2	14,4	17,2
Фейерверк	Контроль	14,9	11,8	3,5	13,4	9,1	16,4
	ГУ	17,8	16,5	5,2	16,2	14,0	17,8

Таблица 4.5.20 – Влияние гликольурила на морфометрические показатели однолетних саженцев жимолости

Вариант опыта	Высота растения, см	Ширина кроны, см	Количество, шт.			Диаметр условной корневой шейки, мм	Суммарная длина однолетних побегов
			Разветвлённости	Однолетних побегов	Листьев		
Контроль	28,5	17,6	6,2	5,7	35,5	4,2	47,9
ГУ, 20 г/м.п.	35,1	26,0	7,8	6,1	50,3	4,7	59,4
ГУ, 30 г/м.п.	38,2	27,9	9,1	6,9	54,9	5,0	74,1

Результаты по испытаниям гликольурила в качестве удобрения пролонгированного действия представлены в Приложениях Т–У.

Резюмируя приведённые в данном разделе диссертации результаты прикладных исследований, можно утверждать, что нами найдены новые разнообразные приложения гликольурила и его производных. Так, нами показано,

что производные гликольурила могут быть использованы в медицине для получения противовоспалительных средств, в фармакологии для получения твёрдых лекарственных форм, ацилированные производные гликольурила могут с успехом использоваться в качестве компонентов синтетических моющих средств. Кроме того, гликольурил может успешно применяться в качестве многолетнего удобрения с пролонгированным эффектом, действуя аналогично мочеvine, но значительно превосходя её по эффективности.

5 ВЫВОДЫ

1. Конденсация 1,2-дикарбонильных соединений с мочевиной в присутствии ОЭДФ позволяет получать соответствующие гликольурилы с высокими выходами (до 99 %). Разработанная методика соответствует критериям «зелёной» технологии. Изучено влияние условий синтеза и превращения N,N,N,N-тетраацетилгликольурила, N,N,N,N-тетраацетоксиметилгликольурила и N-нитрозогликольурилов в воде под действием ОЭДФ, позволяющих получать целевые продукты с высокими выходами (до 98 %). Показано, что N,N,N,N-тетраацетилгликольурил в присутствии эквимолярного количества ОЭДФ образуется с выходом 62 %, в то время как повышение количества ОЭДФ ведёт к дезацетилированию тетраацетилгликольурила до продуктов *син*- и *анти*-дизамещения. N-нитрозирование гликольурилов более эффективно протекает под действием ОЭДФ по сравнению с минеральными кислотами, что также соответствует критериям «зелёной» технологии. Использование ОЭДФ создаёт благоприятные условия для циклизации гликольурила и параформа в водной среде с образованием кукурбит[6]урила.

2. N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурил в водном растворе и расплаве элиминирует формальдегид, что позволило использовать N,N,N,N-тетрагидроксиметилгликольурил в реакциях N-метиленирования ариламинов для получения соответствующих аминалей с выходами от 44 % до 98 %.

3. Тетраацетилгликольурил является удобным и мягким ацетилирующим агентом первичных аминов, содержащих циклический фрагмент и липофильных полициклических спиртов, позволяющий получать соответствующие N- и O-ацетильные производные с высокими выходами (от 83 % до 98 %). Новое соединение – O-ацетилированное производное (тетраацетоксиметилгликольурил) – является удобным мягким ацетилирующим агентом первичных аминов.

4. N,N,N,N-тетраацетилгликольурил под действием мочевины и ряда N-замещённых мочевинов подвергается только бисдезацетилированию с образованием

преимущественно *анти*-региозамещённого N,N-диацетилгликольурила с селективностью до 94 %.

5. Модификация карбаминоформальдегидных смол гликольурилом позволяет снизить содержание формальдегида в ДСП на 50–60 %. Разработаны оптимальные рецептуры синтеза, которые включают добавление модификатора в количестве от 1 % до 3 % масс. на стадии доконденсации карбамидом при 90 °С с конечным молярным соотношением формальдегида к карбамиду 1,15:1 и позволяют получать КФС с заданными физико-химическими характеристиками. На основании указанных рецептур разработан промышленный метод модификации КФС гликольурилом, обеспечивающий снижение содержания формальдегида в ДСП на их основе. Разработана и внедрена технологическая линия получения модифицированных КФС, включающая узел подачи гликольурила в реактор, в составе действующего производства с минимальной проектной мощностью 16 т/сут., позволяющая производить КФС без изменения действующего технологического режима, с показателями качества, соответствующими внутренним нормам предприятия.

6. Разработаны композиции на основе смеси перкарбоната натрия с N,N,N,N-тетраацетилгликольурилом обеспечивающие высокий уровень моющей способности на хлопчатобумажной и синтетической тканях с пигментно-масляным загрязнением при низкотемпературной стирке, высокую отбеливающую способность при низкотемпературном отбеливании. Композиции не оказывают отрицательного влияния на стабильность энзимов в составе порошкообразных СМС и отбеливателей. Сам N,N,N,N-тетраацетилгликольурил по эффективности активации отбеливания находится на уровне используемого активатора тетра-N,N,N,N-тетраацетилэтилендамина, а в некоторых случаях превосходит его при обеспечении потребительских характеристик, особенно при пониженных температурах.

7. Модификация Na-КМЦ N-гидроксикарбоксиметилпроизводными гликольурила приводит к формированию плёночных материалов, обладающих улучшенными физико-механическими свойствами, не обладающих

цитотоксическим действием и препятствующих образованию плоской спайки при экспериментальном моделировании спаечного процесса в брюшной полости лабораторных животных.

8. Получены новые N-гидроксикарбоксиметилпроизводные гликольурила, способные к образованию термореактивных полимеров, обладающих комплексом физико-химических свойств, не уступающих образцам сравнения и способные к дезинтеграции с потенциалом применения в качестве связующего и заменителя поливинилпирролидона при получении твёрдых лекарственных форм.

9. Показано, что применение гликольурила при предпосевной обработке семян положительно сказывается на урожайности яровой пшеницы. При обработке семян повышается всхожесть, развитие надземной и корневой частей растений, питательные параметры. При внесении гликольурила в почву в посевы ряда сельскохозяйственных культур увеличивается высота растений, площадь листовой поверхности, улучшается корневая система и урожайность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- p-TsOH – п-толуолсульфокислота
- TFA – трифторуксусная кислота
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
- ГОСТ – государственный стандарт
- ГПХ – геляпроникающая хроматография
- ГУГК – гидроксикарбоксиметилгликольурил
- ГХ – газовая хроматография
- ГХ-МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
- ДСП – древесно-стружечная плита
- ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия
- КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза
- КПМ – композиционные плёночные материалы
- КФК – карбамидоформальдегидный концентрат
- КФС – карбамидоформальдегидная смола
- м. д. – миллионная доля
- НД – нормативная документация
- НИР – научно-исследовательская работа
- НИОКТР – научно-исследовательская, опытно-конструкторская и технологическая работа
- ОЭДФ – оксиэтилидендифосфовая кислота
- ПКН – перкарбонат натрия
- ППС – полная питательная среда
- СМС – синтетические моющие средства
- ТАГУ – тетраацетилгликольурил
- ТАМГУ – тетраацетоксиметилгликольурил

ТАЭД – тетраацетилэтилендиамин

ТГМГУ – тетрагидроксиметилгликольурил

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ-камера – ультрафиолетовая камера

ЦЗЛ – центральная заводская лаборатория

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biltz H. Zur Kenntnis der Diureine // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. – 1907. – Vol. 40. – P. 4806–4816.
2. Bottinger C. Über Acetylenharnstoff // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. – 1878. – Vol. 11. – P. 1784–1787.
3. Xu S. Glycoluril / S. Xu, K. P. Gantzel, L. B. Clark // *Acta Crystallographica*. – 1994. – Vol. 50. – P. 1988–1989.
4. Analysis of X-ray structural parameters of glycoluril and its derivatives / S. Yu. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev, V. S. Malkov // *Journal of Structural Chemistry*. – 2020. – Vol. 61, is. 9. – P. 1315–1355.
5. Исследование влияния гликолурила и его производных на огнестойкость и физико-механические свойства резины / Л. К. Салькеева, А. А. Бакибаев, Г. Т. Хасенова [и др.] // *Журнал прикладной химии*. – 2016. – Т. 89, вып. 1. – С. 103–111.
6. Тетраацетилгликолурил и некоторые его производные: синтез, свойства и применение / А. А. Бакибаев, Н. Ф. Хоанг, В. С. Мальков [и др.] // *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. – 2019. – Т. 62, № 9. – С. 4–19.
7. Study of glycoluril and its derivatives by ^1H and ^{13}C NMR-spectroscopy / S. Yu. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev [et al.] // *Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series*. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. 21–37.
8. Kölbel M. Hierarchical structure of a self-assembled xerogel / M. Kölbel, F. M. Menger // *Chemical Communications*. – 2001. – Is. 3. – P. 275–276.
9. A transparent photo-responsive organogel based on a glycoluril supragelator / K. Tiefenbacher, H. Dube, D. Ajamia, J. Rebek Jr. // *Chemical Communications*. – 2011. – Vol. 47, is. 26. – P. 7341–7343.
10. Bambus[n]urils: a new family of macrocyclic anion receptors / V. Havel, J. Svec, M. Wimmerova [et al.] // *Organic Letters*. – 2011. – Vol. 13, is. 15. – P. 4000–4003.

11. Rheineck H. Üeber das Verhalten des Allantoins zu Natrium // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1865. – Vol. 134. – P. 219–228.
12. Petersen H. Syntheses of Cyclic Ureas by α -Ureidoalkylation // Synthesis. – 1973. – Is. 5 – P. 243–292.
13. Bakibaev A. A. Methods of synthesis of nitrogen-containing heterocycles using ureas and related compounds / A. A. Bakibaev, A. Yu. Yagovkin, S. N. Vostretsov // Russian Chemical Reviews. – 1998. – Vol. 67, is. 4. – P. 295–314.
14. Kravchenko A. N. Synthesis of glycolurils and their analogues / A. N. Kravchenko, V. V. Baranov, G. A. Gazieva // Russian Chemical Reviews. – 2018. – Vol. 87, is. 1. – P. 89–108.
15. Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine(DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea / E. Grillon, R. Gallo, M. Pierrot [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1988. – Vol. 29, is. 9. – P. 1015–1016.
16. Schiff H. Üeber Acetylenharnstoff // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1877. – Vol. 189. – P. 157–161.
17. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины / А. А. Бакибаев, Р. Р. Ахмеджанов, Т. П. Новожеева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – Т. 27, № 6. – С. 25–26.
18. Nematollahi J. Imidazoimidazoles. I. The Reaction of Ureas With Glyoxal. Tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones / J. Nematollahi, R. Ketcham // Journal of Organic Chemistry. – 1963. – Vol. 28, is. 9. – P. 2378–2380.
19. Patent № 6987190 United States, Int. Cl. C07D 403/02. Method for the continuous production of acetylenediurea : № 10/614556 : register 07.07.2003 : published 17.01.2006 / Franke D., Horschler K., Czikkely V. ; assignee COMPO GmbH and Co KG. – 4 p.

20. A complete study of synthesis of glycoluril and its derivative by using different greener acids / V. Mehta, R. Bhise, M. Jachak, G. Shankarling // *ChemsitrySelect*. – 2024. – Vol. 9. – P. 1–9.

21. Synthesis and characterization of a thermally and hydrolytically stable energetic material based on nitrourea / K. Cui, G. Xu, Z. Xu [et al.] // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. – 2014. – Vol. 39, is. 5. – P. 662–669.

22. Кравченко А. Н. Синтез гликольурилов и их аналогов / А. Н. Кравченко, В. В. Баранов, Г. А. Газиева // *Успехи химии*. – 2007. – Т. 87, № 1. – С. 89–108.

23. Tayebbe R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) Catalyzed by Keggin, Wells-Dawson, and Preyssler Heteropolyoxometalates, Effect of Structure on the Reactivity / R. Tayebbe, R.-S. Esmaeli, M. Behrooz // *Letters in Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 9, is. 3. – P. 183–191.

24. Glycoluril derivatives as precursors in the preparation of substituted cucurbit[n]urils / K. Jansen, A. Wego, H.-J. Buschmann [et al.] // *Designed Monomers and Polymers*. – 2003. – Vol. 6, № 1. – P. 43–55.

25. Патент № 2063970 Российская Федерация, МПК C07D 487/08. Способ получения 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона : № 93032710/04 : заявл. 23.06.1993 : опубл. 20.07.1996 / Шелудяков О. А., Яговкин А. Ю., Бакибаев А. А. [и др.] ; заявитель : ТОО «Ост-Вест». – 5 с.

26. Synthesis of 2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellanes as a new molecular skeleton for explosives / B. Lee, M. Shin, Y. Seo [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 74, is. 1. – P. 130–134.

27. Mandadapu V. Fe(OTf)₃ versus Bi(OTf)₃ as Mild Catalysts in Epoxide Oxidative Ring-Opening, Urea α -Diketone Condensation, and Glycoluril Diether Synthesis / V. Mandadapu, F. Wu, A. I. Day // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16, is. 5. – P. 1275–1277.

28. Synthesis of the glycoluril derivatives by the HZSM-5 nanozeolite as a catalyst / E. Vessally, M. D. Esrafil, Z. Alimadadi, M. Rouhani // *Green Chemistry Letters and Reviews*. – 2014. – Vol. 7, is. 2. – P. 119–125.

29. Бакибаев А. А. Мочевины в органическом синтезе VII. Регионаправленная циклизация 1,4-ди(2-фенилэтан-1,2-дионил)бензола с бензилиденбисмочевинной / А. А. Бакибаев, А. Ю. Яговкин // *Журнал органической химии*. – 1994. – Т. 30, вып. 1. – С. 133–136.

30. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы монооксигеназной системы печени на основе амидов и мочевины. XVI. Исследования антигипоксических свойств бициклических бисмочевин / А. А. Бакибаев, В. К. Горшкова, А. Ю. Яговкин [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1994. – Т. 28, № 8. – С. 15–17.

31. Azam A. A novel dansyl-appended glycoluril-based fluorescence sensor for silver ions / A. Azam, H. M. Chawla, S. Pandey // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51, is. 36. – P. 4710–4711.

32. Rezaei-Seresht E. First immobilization of a glycoluril-derived molecular clip on Merrifield resin: facile separation of dihydroxybenzenes by affinity chromatography / E. Rezaei-Seresht, F. Hokmabadi // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51, is. 18. – P. 2473–2476.

33. A new binding motif in molecular clips: 1-D polymeric self-inclusion in a phenol complex of a bis(methoxyphenyl)glycoluril / B. S. Creaven, J. F. Gallagher, J. P. McDonagh [et al.] // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60, is. 1. – P. 137–143.

34. Synthesis of partially methyl substituted cucurbit[n]urils with 3a-methylglycoluril / J. Lin, Y. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Journal of Molecular Structure*. – 2008. – Vol. 875, is. 1–3. – P. 442–446.

35. Wu F. Bi(OTf)₃ – a mild catalyst for the synthesis of difficult to obtain C-alkyl substituted glycolurils / F. Wu, V. Mandadapu, A. I. Day // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69, is. 47. – P. 9957–9965.

36. Seekles L. The action of methylglyoxal on urea // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1927. – Vol. 46. – P. 77–84.

37. Исследование в области бициклических бисмочевин. Сообщение 1. Синтез 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]нонандионов-3,7 взаимодействием мочевины с α - и β -дикарбонильными соединениями / В. А. Ересько, Л. В. Епишина, О. В. Лебедев [и др.] // *Известия Академии наук СССР. Серия химическая*. – 1979. – № 5. – С. 1073–1076.

38. Biltz H. Üeber Versuche zur Gewinnung von alifatisch substituirten Oxytriazinen und Dihydrooxytriazinen // *Chemische Berichte*. – 1908. – Vol. 41, is. 2. – P. 1880–1886.

39. Anschütz R. Üeber die Einwirkung von Harnstoff und Thioharnstoff auf Dioxyweinsäure, Benzil und Benzoin / R. Anschütz, H. Geldermann // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1891. – Vol. 261. – P. 129–138.

40. Dietz W. Üeber die basenkatalysierte Reaction substituierter Benzile mit Harnstoff und Thioharnstoff zu Glykolorilen, Hydantoinen und Imidazolidonen bzw. Dithioglykolorilen und Thio-hydantoinen / W. Dietz, R. Mayer // *Journal für Praktische Chemie*. – 1968. – Vol. 37, is. 1–2. – P. 78–90.

41. Dunnivant W. R. Molecular Rearrangements. I. The basecatalyzed condensation of benzyl with urea / W. R. Dunnivant, F. L. James // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – Vol. 78, is. 12. – P. 2740–2743.

42. Kölbel M. Hierarchical structure of a self-assembled xerogel / M. Kölbel, F. M. Menger // *Chemical Communications*. – 2001. – Is. 3. – P. 275–276.

43. Fenton H. J. H. CLXIX. – Studies on certain aliphatic hydroxyl-acids / H. J. H. Fenton, W. A. R. Wilks // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1912. – Vol. 101. – P. 1570–1582.

44. Preparation of substituted glycolurils and their N-chlorinated derivatives / F. B. Slezak, H. Bluestone, T. A. Magee, J. H. Wotiz // *Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – Vol. 27, is. 6. – P. 2181–2183.

45. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетраалкилгликольурилов / А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, Е. Ю. Максарева [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2005. – № 3. – С. 680–692.

46. New functional glycoluril derivatives / К. Yu. Chegaev, A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, Yu. A. Strelenko // Mendeleev Communications. – 2001. – Vol. 11, is. 1. – P. 32–33.

47. 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции уреидоалкилирования N-карбоксиалкил-, гидроксиалкил-, аминоалкил мочевины / А. Н. Кравченко, А. С. Сигачев, П. А. Беляков, М. М. Ильин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2009. – № 6. – С. 1229–1233.

48. Синтез 2-монофункционально замещённых 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диононов / А. Н. Кравченко, Е. Ю. Максарева, П. А. Беляков [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2003. – № 1. – С. 180–185.

49. Biltz H. Ueber die Glycole und Glycoläther der Glyoxalone und über ihre Isomerie // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1909. – Vol. 368. – P. 156–242.

50. Biltz H. Ueber die Methylderivate des Diphenylacetylendiureins // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1909. – Vol. 368. – P. 243–261.

51. Biltz H. Ueber die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5,5-Diphenylhydantoine // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1908. – Vol. 41. – P. 1379–1393.

52. Gautam S. Synthesis of unsymmetrically substituted hexahydroimidazo [4,5-d] imidazole-2,5-diones and elucidation of reaction pathways / S. Gautam, R. Ketcham, J. Nematollahi // Synthetic Communications. – 1979. – Vol. 9, is. 10. – P. 863–870.

53. Weitzner E. Ueber Dimethylglykolorile und β -Methylhydantoin // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1908. – Vol. 362, is. 1. – P. 125–131.

54. Franchimont A. P. N. Quelques nouveaux derives de Puree / A. P. N. Franchimont, E. A. Klobbie // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1888. – Vol. 7, is. 1. – P. 12–24.

55. Butler A. R. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 8. Reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with some acyloins and butane-2,3-dione (diacetyl) in acid solution / A. R. Butler, I. Hussain // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1981. – Is. 2. – P. 310–316.

56. Butler A. R. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 4. Reactions of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with benzil in acid solution / A. R. Butler, E. Leich // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1980. – Is. 2. – P. 103–105.

57. Двухступенчатое α -уреидоалкилирование мочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами / А. Н. Кравченко, Г. А. Газиева, А. С. Сигачев [и др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2007. – № 1. – С. 140–145.

58. Кравченко А. Н. Химия уреидокарбоновых и уреилендикарбоновых кислот / А. Н. Кравченко, И. Е. Чикунов // *Успехи химии*. – 2006. – Т. 75, № 3. – С. 217–233.

59. А. с. 491619 СССР, МКИ4 C07C 127/00, C07C 49/12. Способ получения 2,4,6,8-тетраметил-2, 4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октандиона-3,7 / С. С. Новиков, Л. И. Хмельницкий, О. В. Лебедев [и др.] (СССР). – № 1837015/23–4 ; заявлено 10.10.72 ; опубл. 15.11.75, Бюл. № 42. – 2 с.

60. Kravchenko A. N. New condensation methods in the synthesis of bicyclic bisureas / A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, E. Yu. Maksareva // *Mendeleev Communications*. – 2000. – Vol. 10, is. 1. – P. 27–28.

61. Synthesis and structure of some peri-substituted 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanes / W. M. Koppes, M. Chaykovsky, H. G. Adolph [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52, is. 6. – P. 1113–1119.

62. The chemistry of bicyclic bisureas. 2. N-alkylation of bicyclic bisureas / L. I. Suvorova, V. A. Eres'ko, L. V. Epishina [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 1979. – Vol. 28, is. 6. – P. 1222–1227.

63. Lenev D. A. The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL / D. A. Lenev, K. A. Lyssenko, R. G. Kostyanovsky // New Journal of Chemistry. – 2010. – Vol. 34, is. 3. – P. 403–404.

64. Kravchenko A. N. Synthesis of 2,4,6-trialkyl-8-(2,3-epoxypropyl)glycolurils / A. N. Kravchenko, Yu. A. Strelenko // Mendeleev Communications. – 2013. – Vol. 23, is. 2. – P. 104–105.

65. Синицына А. А. Реакция N-алкилирования в синтезе тетразамещенных гликольурилов / А. А. Синицына, С. Г. Ильясов // Журнал Сибирского федерального университета. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 40–45.

66. A search for synthetic routes to tetrabenzylglycoluril / A. A. Sinytsina, S. G. Il'yasov, M. V. Chikina [et al.] // Chemical Papers. – 2020. – Vol. 74, № 3. – P. 1019–1025.

67. Stability or flexibility: Metal nanoparticles supported over cross-linked functional polymers as catalytic active sites for hydrogenation and carbonylation / B. Chen, F. Li, Z. Huang [et al.] // Applied Catalysis A: General. – 2014. – Vol. 481. – P. 54–63.

68. Patent № 10000622 United States, Int. Cl. C07D 487/04; C08F 10/00; C08G 59/50; C08G 63/00; C08G 77/388; C08K 5/3445; C08L 47/00; C08L 75/04; H01L 33/56; C08K 5/34. Glycolurils having functional groups and use thereof : № 15/038506 : register 25.11.2014 : published 19.06.2018 / Kumano T., Takeda T., Miura S. [et al.] ; assignee Shikoku Chemical Corporation. – 71 p.

69. Brehme R. Synthesis and reactions of (1E,2Z)-2-N,N-dialkylhydrazono-2-phenylethanal N,N-dimethylhydrazones (III) / R. Brehme, G. Reck, B. Schultz, R. Radeaglia // ChemInform. – 2003. – Vol. 34, is. 44. – P. 1620–1625.

70. Levin M. D. Bicyclo[1.1.1]pentanes, [n]staffanes, [1.1.1]propellanes, and tricyclo[2.1.0.0^{2,5}]pentanes / M. D. Levin, P. Kaszynski, J. Michl // *Chemical Reviews*. – 2000. – Vol. 100, is. 1. – P. 169–234.

71. Propellanes-From a Chemical Curiosity to «Explosive» Materials and Natural Products / A. M. Dilmaç, E. Spuling, A. de Meijere, S. Bräse // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – Vol. 56, is. 21. – P. 5684–5718.

72. Synthesis of novel 2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3]propellane derivatives / M. Shin, M. H. Kim, T. Ha [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, is. 8. – P. 1617–1620.

73. Synthesis of 2,4,6,8,9,11-hexaaza[3.3.3]propellanes as a new molecular skeleton for explosives / B. Lee, M. Shin, Y. Seo [et al.] // *Tetrahedron*. – 2018. – Vol. 74, is. 1. – P. 130–134.

74. Patent № 105294703 China, Int. Cl. C07D 487/18. Synthetic method for 3,7,10-trioxo-2,4,6,8,9,11-hexaaza[3,3,3] propellane : № 201510697979.7 : register 23.10.2015 : published 03.02.2016 / Bi F. [et al.] ; assignee Xian Modern Chemistry Research Institute. – 5 p.

75. Кутепов Д. Ф. Синтез диуреинов некоторых нитрофенантренхинонов / Д. Ф. Кутепов, А. А. Поташник, Д. Н. Хохлов // *Журнал общей химии*. – 1958. – Т. 28, № 3. – С. 682–684.

76. Реакция циклических и гетероциклических α -дикетонов с мочевиной и гуанидином / Д. Ф. Кутепов, А. А. Поташник, Д. Н. Хохлов, В. А. Тужилкина // *Журнал общей химии*. – 1959. – Т. 29, № 3. – С. 855–858.

77. Propellanes of the glycoluril series and bridged tetrazocines / R. Gompper, H. Nöth, W. Rattay [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1987. – Vol. 26, is. 10. – P. 1039–1041.

78. Patent № 2638434 United States, Int. Cl. A61K 47/12, A61K 47/14, A61K 47/38, A61K 8/49, A61Q 17/00, C07D 487/04. Tetrachloroglycoluril derivatives as chlorine liberators in ointments : № 812132 : register 11.05.1959 : published 12.05.1953 / Adkins H. B. ; assignee US Navy. – 2 p.

79. Wood W. Comparison of ^{125}I -labelling of polypeptides using chloramine-T and 1,3,4,6-tetrachloro-3 α ,6 α -diphenyl-glycoluril (Iodogen®) with subsequent separation of iodide and labelled protein on cation-exchange dextran / W. Wood, C. Wachter, P. Scriba // *Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie*. – 1980. – Vol. 301, № 2. – P. 119–119.

80. Patent № 3019075 United States, Int. Cl. C07D 487/04. Methods of bleaching with haloglycoluril compositions : № 812132 : register 11.05.1959 : published 30.01.1962 / Irving R., Slezak F. B. ; assignee Diamond Alkali Co. – 5 p.

81. Яговкин А. Ю. Взаимные превращения N-производных гликолурила / А. Ю. Яговкин, Е. Л. Быстрицкий, А. А. Бакибаев // *Известия Томского политехнического университета*. – 2003. – Т. 306, № 3. – С. 48–50.

82. Patent № 2649389 United States, Int. Cl. C07D 487/04. Antivesicant compounds and clothing impregnated therewith : № 472651 : register 16.01.1943 : published 18.08.1953 / Williams J. W. ; assignee J. W. Williams. – 3 p.

83. Патент № 2063969 Российская Федерация, МПК C07D 487/04. Способ получения 2,4,6,8-тетрахлоро-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]-октан-3,7-диона : № 93032699/04 : заявл. 23.06.1993 : опубл. 20.07.1996 / Шелудяков О. А., Яговкин А. Ю., Бакибаев А. А. [и др.] ; заявитель ТОО «Ост-Вест». – 6 с.

84. Shiri A. Preparation of several active N-chloro compounds from trichloroisocyanuric acid / A. Shiri, A. Khorramabadi-zad // *Synthesis*. – 2009. – Is. 16. – P. 2797–2801.

85. Patent № 3187004 United States, Int. Cl. C07D 487/04. Halogenated alkyl and aryl substituted glycolurils : № 106505 : register 01.05.1961 : published 01.06.1965 / Slezak F. B., Bluestone H. ; assignee Diamond Alkali Co. – 8 p.

86. Бакибаев А. А. Химические свойства и применение имидазолин-2-онов и их производных / А. А. Бакибаев, А. Ю. Яговкин, С. М. Королькова // *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. – 2000. – Т. 43, № 3. – С. 43–53.

87. Slezak F. B. Notes Halogenation of Glycoluril and Diureidopentane / F. B. Slezak, A. Hirsch, I. Rosen // *Journal of Organic Chemistry*. – 1960. – Vol. 25, is. 4. – P. 660–661.

88. Яговкин А. Ю. Синтез бициклических бисмочевин октанового ряда и производных имидазола с использованием мочевины и исследование их химических свойств : дис. ... канд. хим. наук / А. Ю. Яговкин. – Томск, 1994. – 139 с.

89. Яговкин А. Ю. Успешный синтез 2,4,6,8-тетрайод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / А. Ю. Яговкин, А. А. Бакибаев, Е. Л. Быстрицкий // *Химия гетероциклических соединений*. – 1995. – № 12. – С. 1695–1696.

90. Reaction of 1,3,5-tri-tert-butylbenzene with 2,4,6,8-tetraiodo-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione / Kh. M. Nguen, V. K. Chaikovskii, V. D. Filimonov, A. A. Funk // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – Vol. 48, № 6. – P. 780–782.

91. Facile iodination of aromatic compounds having electron-withdrawing substituents. Generation of triiodine cation in the system tetra-N-iodoglycoluril-iodine-sulfuric acid / V. K. Chaikovskii, A. A. Funk, V. D. Filimonov [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 44, № 6. – P. 935–936.

92. Kuhling D. Über die Acylierung von Glykolurilen // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1973. – P. 263–277.

93. Bleaching activators as acylating agents kinetics of the acetylation of piperidine by some bleaching activators / J. Hoffmann, G. Just, D. Moya [et al.] // *Journal für Praktische Chemie*. – 1990. – Vol. 332, is. 2. – P. 176–180.

94. Patent № 1770854 Germany, Int. Cl. C07D 487/04. Verfahren zur Herstellung von acylierten Glykolurilen : published 30.03.1972 / Kuhling D. ; assignee Henkel and Cie GmbH. – 17 p.

95. Patent № 3825543 United States, Int. Cl. C07D 487/08. N-acylated tetraaza-bicyclo-nonandiones and compositions for activating oxygen : № 235032 : register 15.03.1972 : published 23.07.1974 / Kuhling D., Bloching H. ; assignee Henkel AG and Co KGaA. – 14 p.

96. Патент № 2050358 Российская Федерация, МПК C07D 487/04. Способ получения 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-диона : № 4931805/04 : заявл. 29.04.1991 : опубл. 20.12.1995 / Яговкин А. Ю., Бакибаев А. А., Филимонов В. Д. ; заявитель Томский политехнический университет. – 4 с.

97. Cow C. N. A facile preparation of thioglycolurils from glycolurils, and regioselectivity in thioglycoluril template-directed crossed-Claisen condensations / C. N. Cow, P. H. M. Harrison // *Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – Vol. 62, is. 25. – P. 8834–8840.

98. The crystal structure of 3,4,7,8-tetramethylglycoluril / S. Sun, J. F. Britten, C. N. Cow [et al.] // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1998. – Vol. 76, is. 3. – P. 301–306.

99. Matta C. F. Twisted amides: X-ray crystallographic and theoretical study of two acylated glycolurils with aromatic substituents / C. F. Matta, C. N. Cow, P. H. M. Harrison // *Journal of Molecular Structure*. – 2003. – Vol. 660, is. 1–3. – P. 81–97.

100. Hase C. Umsetzung von Tetraacetylglykoluril mit Nucleophilen / C. Hase, D. Kuhling // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1975. – P. 95–102.

101. Stancl M. 1,6-Dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer / M. Stancl, M. S. A. Khan, V. Sindelar // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, is. 46. – P. 8937–8941.

102. Бакибаев А. А. Механохимическая активация реакций тетраацетилгликольурилла с некоторыми первичными аминами, содержащими циклический фрагмент, – путь к соответствующим ацетиламидам / А. А. Бакибаев, Н. Ф. Хоанг, Г. В. Мамонтов // *Журнал органической химии*. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 663–664.

103. Convenient and mild method for acylation of betulin using tetraacetyl glycoluril / S. Arrous, A. Bakibaev, P. Hoang [et al.] // International Journal of ChemTech Research. – 2018. – Vol. 11. – P. 285–294.

104. Borikar S. P. N-nitrosation of secondary amines using p-TSA- NaNO_2 as a novel nitrosating agent under mild conditions / S. P. Borikar, V. Paul. – Synthetic Communications. – 2010. – Vol. 40, is. 5. – P. 654–660.

105. An N-nitrosation reactivity-based two-photon fluorescent probe for the specific in situ detection of nitric oxide / Z. Mao, H. Jiang, Z. Li [et al.] // Chemical Science. – 2017. – Vol. 8, is. 6. – P. 4533–4538.

106. N-nitrosation of secondary amines under mild and heterogeneous conditions / M. A. Zolfigol, M. Bagherzadeh, A. G. Choghamarani [et al.] // Synthetic Communications. – 2001. – Vol. 31, is. 8. – P. 1161–1166.

107. Chemoselective N-nitrosation of secondary amines under heterogeneous and mild conditions via in situ generation of HNO_2 / A. Ghorbani-Choghamarani, H. Goudarziafshar, S. Rezaee, S. S. Mortazavi // Chinese Chemical Letters. – 2009. – Vol. 20, is. 4. – P. 415–419.

108. Patent № 3121066 United States, Int. Cl. C08J 9/10. N-nitroso glycolurils and their use as blowing agents in making foamed thermoplastic polymers : № 65615 : register 25.10.1965: published 11.02.1964 / Ter Horst W. P. ; assignee National Polychemicals Inc. – 8 p.

109. Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины / А. А. Бакибаев, Е. А. Мамаева, В. А. Яновский [и др.]. – Томск : Аграф-Пресс, 2007. – 164 с.

110. Dérivés nitrés acétylés du glycoluril / J. Boileau, M. Carail, E. Wimmer [et al.] // Propellants, Explosives, Pyrotechnics. – 1985. – Vol. 10, is. 4. – P. 118–120.

111. Patent № 2435651 Germany, Int. Cl. C06B 25/00; C06B 25/34; C06B 49/00; C07D 487/04. Tetranitroglycoluril, Herstellungsverfahren dafür und Verwendung als

Explosivstoff : published 06.02.1975 / Boileau J., Emeury J.-M., Kehren J.-P. A. M. ; assignee Poudres and Explosifs Ste Nale. – 13 p.

112. Franchimont A. P. N. Sur quelques uréides et leurs dérivés nitrés / A. P. N. Franchimont, E. A. Klobbie // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1888. – Vol. 7, is. 8. – P. 236–257.

113. Franchimont A. P. N. Contributions à la connaissance de l'action de l'acide azotique sur les corps organiques / A. P. N. Franchimont, E. A. Klobbie // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1889. – Vol. 8, is. 10. – P. 283–306.

114. Dérivés nitrés du glycoluril / J. Boileau, M. Carail, E. Wimmer, R. Gallo // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. – 1985. – Vol. 10, is. 2. – P. 53–53.

115. Nitration of glycoluril derivatives in liquid carbon dioxide / M. N. Zharkov, I. V. Kuchurov, I. V. Fomenkov [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2015. – Vol. 25, is. 1. – P. 15–16.

116. Patent № 9512127 United States, Int. Cl. C06B 25/34; C06B 45/00; C07D 487/04. Process for the production of speherical tetranitroglycouril : № 14/499280 : register 29.09.2014 : published 06.12.2016 / Sherrill W. M., Banning J. E. ; assignee US Army Res Laboratory. – 7 p.

117. Investigation on the sodium and potassium tetrasalts of 1,1,2,2-tetranitraminoethane / M. Born, M. A. C. Härtel, T. M. Klapötke [et al.] // *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*. – 2016. – Vol. 642, is. 24. – P. 1412–1418.

118. Structure du dinitroglycoluril (DINGU) / J. Boileau, E. Wimmer, M. Pierrot, R. Gallo // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. – 1984. – Vol. 9, is. 5. – P. 180–180.

119. Structure of 1,4-dinitroglycoluril / J. Boileau, E. Wimmer, R. Gilardi [et al.] // *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. – 1988. – Vol. 44, is. 4. – P. 696–699.

120. Solubility and dissolution thermodynamics of tetranitroglycoluril in organic solvents at 295–318 K / Z. Zheng, J. Wang, Z. Hu, H. Du // *Russian Journal of Physical Chemistry A*. – 2017. – Vol. 91, is. 8. – P. 1439–1443.

121. Methods for the preparation of nitro- and nitroacetylated derivatives of glycoluril / J. Boileau, E. Wimmer, M. Carail, R. Gallo // Bulletin de la Société Chimique de France. – 1986. – Vol. 3. – P. 465–489.

122. Structure du dinitro-1,4-diacetyl-3,6-glycolurile / J. Boileau, E. Wimmer, M. Pierrot [et al.] // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 1985. – Vol. 41, is. 11. – P. 1680–1683.

123. Synthesis methods of phosphorylated carbamide containing acyclic and heterocyclic compounds / A. A. Bakibaev, K. B. Zhumanov, S. Yu. Panshina [et al.] // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. – 2019. – Vol. 95, № 3. – P. 115–157.

124. NMR spectra of phosphorylated carbamide-containing heterocycles: peculiarities of chemical shifts from the valence state of the phosphorus and the size of the cycle / A. A. Bakibaev, K. B. Zhumanov, S. Panshina [et al.] // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series : Chemistry and Technology. – 2019. – Vol. 5. – P. 100–107.

125. Синтез и исследование полифункциональных производных гликолурила / Л. К. Салькеева, Е. К. Тайшибекова, Е. В. Минаева [и др.] // Вестник Карагандинского государственного университета. Серия : Химия. – 2016. – Т. 84, № 4. – С. 14–20.

126. Patent № 103387590 China, Int. Cl. C07F 9/6561. Fire retardant 4-(0,0-dimethyl phosphoryl) glycoluril compound and preparation method thereof : № 201310330560.9 : register 01.08.2013 : published 13.11.2013 / Yanlin W., Sheng Y. ; assignee Xiangcheng Institute of Suzhou University of Science and Technology. – 8 p.

127. Новые фосфорилированные производные гликолурила / Л. К. Салькеева, Е. К. Тайшибекова, А. А. Бакибаев [и др.] // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, № 3. – С. 435–440.

128. Synthesis of a biological-based glycoluril with phosphorous acid tags as a new nanostructured catalyst: application for the synthesis of novel natural Henna-based

compounds / S. Moradi, M. A. Zolfigol, M. Zarei [et al.] // Chemistry Select. – 2018. – Vol. 3, is. 11. – P. 3042–3047.

129. Patent № 859019 Germany, Int. Cl. C07D 487/04. Verfahren zur Herstellung von Methylolacetylendiharnstoffen : published 11.12.1952 / Lintner J., Scheuermann H. ; assignee BASF AG. – 2 p.

130. Patent № 2697714 United States, Int. Cl. C07D 487/04. Production of tetramethylolglycoluril : № 308948 : register 10.09.1952 : published 21.12.1954 / Goodman H. G. ; assignee Union Carbide and Carbon Corporation. – 2 p.

131. Патент № 2444193 Российская Федерация, МПК A01N 35/02, A01N 25/04, A01N 37/04, A01N 43/80, A01N 59/00. Композиция для водных составов, проявляющая биоцидную активность : № 2010145937/13 : заявл. 01.04. 2009 : опубл. 10.03.2012 / Ди Маиута Н., Шварцентрубс П., Бури М., Гейн П. А. Ч. ; заявитель Омиа Девелопмент АГ. – 28 с.

132. Stancl M. Glycoluril Trimers: Selective Synthesis and Supramolecular Properties / M. Stancl, M. Hodan, V. Sindelar // Organic Letters. – 2009. – Vol. 11, is. 18. – P. 4184–4187.

133. Patent № 5182328 United States, Int. Cl. C08F 218/08; C09J 131/04; C09J 133/04; C09J 133/26; C09J 151/00. RF curable Type I wood adhesive composition comprising vinyl acetate/NMA copolymer emulsions containing tetramethylol glycoluril : № 846307 : register 04.03.1992 : published 26.01.1993 / Iacoveillo J. S., Horwat D. W. ; assignee Air Products and Chemicals. – 5 p.

134. Patent № 4962141 United States, Int. Cl. C08F 14/06; C08K 5/3445. Ethylene-vinyl chloride copolymer emulsions containing tetramethylol glycoluril for use as binder compositions : № 326144 : register 20.03.1989 : published 09.10.1990 / Iacoveillo J. G., Davidowich G., Vijayendran B., Sadowski J. S. ; assignee Air Products and Chemicals. – 7 p.

135. Patent № 9006145 United States, Int. Cl. A01N 25/28; A01N 37/24; A01N 43/32; A01N 43/40; A01N 43/56; A01N 43/78; A01N 47/28; A01N 47/34; A01N 47/36;

A01N 47/38. Agrochemical formulations of microcapsules for compounds containing carboxamide groups : № 13/266992 : register 30.04.2009 : published 14.04.2015 / Casaña G. V., Gimeno S. M., Gimeno S. B. ; assignee Casaña G. V., Gimeno S. M., Gimeno S. B. – 9 p.

136. Methyl methacrylate and acrylamide crosslinked macroporous copolymers / L. Nikolić, D. Skala, V. Nikolić [et al.] // Journal of Applied Polymer Science. – 2004. – Vol. 91, is. 1. – P. 387–395.

137. Glycoluril dimers bearing hydrogen atoms on their convex face and their self-assembly in the solid state / M. Stancl, M. Necas, J. Taraba, V. Sindelar // Journal of Organic Chemistry. – 2008. – Vol. 73, is. 12. – P. 4671–4675.

138. Patent № 10000701 United States, Int. Cl. C08L 33/10; C08L 33/14; C08L 67/00; C08L 67/02; C09K 19/56; C08L 33/04; C08L 33/06; G02B 5/30. Cured-film formation composition, orientation material, and retardation material : № 14/409008 : register 20.06.2013 : published 19.06.2018 / Hatanaka T., Ishida T., Yukawa S. ; assignee Nissan Chemical Industries, LTD. – 15 p.

139. Methods of synthesizing glycoluril-based macrocyclic compounds as precursors for polymeric compounds / S. K. Kabieva, G. M. Zhumanazarova, N. Kanasheva [et al.] // Journal of Saudi Chemical Society. – 2023. – Vol. 27, № 6. – P. 101768-101794.

140. Wingard L. A. Efficient method for the cycloaminomethylation of glycoluril / L. A. Wingard, E. C. Johnson, J. J. Sabatini // Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57, is. 15. – P. 1681–1682.

141. Каталитическое циклоаминометилирование (тио)карбамидов с помощью п,п-бис(метоксиметил)-п-алкиламинов / Р. Р. Хайруллина, А. Р. Генятова, Е. С. Мещерякова [и др.] // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, вып. 1. – С. 118–122.

142. Facile synthesis of novel macrocyclic polyamines derived from diphenylglycoluril / S. Liu, X. Wu, S. Zhang [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2004. – Vol. 28, is. 5. – P. 562–564.
143. Li Y.-T. 2,6-Dibenzhydryl-8b,8c-diphenyl-2,3,5,6,8b,8c-hexahydro-2,3a,4a,6,7a,8a-hexaaza-1H,4H-cyclopenta[def]fluorene-4,8-dione / Y.-T. Li, Y.-Z. Wang, A.-X. Wu // *Acta Crystallographica Section E : Crystallographic Communications*. – 2006. – Vol. 62, is. 1. – P. o379–o380.
144. A novel hexacyclic ring system from glycoluril / W. L. Mock, T. Manimaran, W. A. Freeman [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – Vol. 50, is. 1. – P. 60–62.
145. Behrend R. Über Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd / R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1905. – Vol. 339. – P. 1–37.
146. Synthesis and separation of cucurbit[n]urils and their derivatives / H. Cong, X. L. Ni, X. Xiao [et al.] // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Vol. 14, is. 19. – P. 4335–4364.
147. Assaf K. I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis / K. I. Assaf, W. M. Nau // *Chemical Society Reviews*. – 2015. – Vol. 44, is. 2. – P. 394–418.
148. Mock W. L. Cucurbituril // *Topics in Current Chemistry*. – 1994. – Vol. 175. – P. 1–24.
149. Self-assembly of interlocked structures: rotaxanes, polyrotaxanes and molecular necklaces / K.-M. Park, J. Heo, S.-G. Roh [et al.] // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 1999. – Vol. 327, is. 1. – P. 65–70.
150. Gerasko O. A. Supramolecular chemistry of cucurbiturils / O. A. Gerasko, D. G. Samsonenko, V. P. Fedin // *Russian Chemical Reviews*. – 2002. – Vol. 71, is. 3. – P. 741–760.

151. Controlling factors in the synthesis of cucurbituril and its homologues / A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, B. Snushall // *Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – Vol. 66, is. 24. – P. 8094–8100.

152. Host–guest complexes of cucurbituril with the 4-methylbenzylammonium ion, alkali-metal cations and NH_4^+ / R. Hoffmann, W. Knoche, C. Fenn, H.-J. Buschmann // *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*. – 1994. – Vol. 90, is. 11. – P. 1507–1511.

153. Patent № WO0068232, Int. Cl. C07D 471/22; C07D 487/04; C07D 487/22; C08G 61/12. Cucurbiturils and method for synthesis : № PCT/AU00/00412 : register 05.05.2000 : published 16.11.2000 / Day A. I., Arnold A. P. ; assignee Unisearch Ltd. – 2 p.

154. New cucurbituril homologues: syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit[n]uril ($n = 5, 7$, and 8) / K. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – Vol. 122, is. 3. – P. 540–541.

155. Cucurbituril homologues and derivatives: new opportunities in supramolecular chemistry / J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam [et al.] // *Accounts of Chemical Research*. – 2003. – Vol. 36, is. 8. – P. 621–630.

156. Черникова Е. Ю. Кукурбитурил – новый «хозяин» органических молекул в комплексах включения / Е. Ю. Черникова, Ю. В. Фёдоров, О. А. Фёдорова // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2012. – № 7. – С. 1348–1374.

157. Ko Y. H. Supramolecular assemblies built with host-stabilized charge-transfer interactions / Y. H. Ko, E. Kim, I. Hwang, K. Kim // *Chemical Communications*. – 2007. – Is. 13. – P. 1305–1315.

158. ГОСТ 14231–88. Смолы карбамидоформальдегидные. Технические условия : межгос. стандарт : дата введения 1989-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 15 с.

159. ГОСТ 25336–82. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры : межгос. стандарт : дата введения 1984-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1982. – 102 с.

160. Калинина Л. С. Анализ конденсационных полимеров / Л. С. Калинина. – М. : Химия, 1984. – 273 с.

161. ГОСТ 10634–88. Плиты древесностружечные. Методы определения физических свойств : гос. стандарт СССР : дата введения 1990-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1991. – 7 с.

162. ГОСТ 10635–88. Плиты древесностружечные. Методы определения предела прочности и модуля упругости при изгибе : гос. стандарт СССР : дата введения 1990-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 9 с.

163. ГОСТ 10636–90. Плиты древесностружечные. Метод определения предела прочности при растяжении перпендикулярно пласти плиты : гос. стандарт СССР : дата введения 1991-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1990. – 7 с.

164. ГОСТ 27678–88. Плиты древесностружечные. Перфораторный метод определения формальдегида : гос. стандарт СССР : дата введения 1989-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1988. – 14 с.

165. EN 717-3. Wood-based panels – Determination of formaldehyde release – Part 3: Formaldehyde release by the flask : European Standard : date of introduction : 1996.03.20. – Brussels : CEN, 1996. – 14 p.

166. ГОСТ 30255–95. Метод определения выделения формальдегида и других вредных летучих химических веществ в климатических камерах : межгос. стандарт : дата введения 1996-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1995. – 20 с.

167. ГОСТ 50550–93. Товары бытовой химии. Метод определения показателя активности водородных ионов (рН) : гос. стандарт Рос. Федерации : дата введения 1994-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1993. – 5 с.

168. ОСТ 6–15–1616–90. Средства отбеливающие бытовые. Методика определения отбеливающей способности : отраслевой стандарт : дата введения 1992-01-01. – М. : Научно-исследовательский центр бытовой химии, 1990. – 16 с.

169. ГОСТ 22567.15–95. Средства моющие синтетические. Метод определения моющей способности : межгос. стандарт : дата введения 1999-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1999. – 8 с.

170. ГОСТ 22567.11–82. Средства моющие синтетические. Метод определения отбеливающей способности : гос. стандарт СССР : дата введения 1983-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1986. – 8 с.

171. Ильясов С. Г. Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии. Проведение теоретических и экспериментальных исследований. Обоснование выбора направлений ПНИ : отчёт о НИР / С. Г. Ильясов. – Бийск : Ин-т проблем химико-энергетических технологий СО РАН, 2019. – 125 с.

172. The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals / ILAR publication. – Washington D.C. : National Academy Press, 1996.

173. ГОСТ 33216–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами : межгос. стандарт : дата введения 2016-07-01. – М. : Стандартиформ, 2016. – 9 с.

174. Коновалова М. В. Получение и исследование противоспаечных барьерных материалов на основе биополимеров пектина и хитозана : дис. ... канд. биол. наук / М. В. Коновалова. – М., 2017. – 118 с.

175. Аюшинова Н. И. Моделирование спаечного процесса брюшной полости / Н. И. Аюшинова, И. А. Шурыгина, Е. Г. Григорьев, М. Г. Шурыгин // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 6. – С. 107–113.

176. ГОСТ ISO 10993–5–2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro : межгос. стандарт : дата введения 2013-01-01. – М. : Стандартинформ, 2014. – 16 с.

177. Repetto G. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity / G. Repetto, A. del Peso, J. Zurita // Nature Protocols. – 2008. – Vol. 3. – P. 1125–1131.

178. Hexig B. Safety evaluation of surgical materials by cytotoxicity testing / B. Hexig, R. Nakaoka, T. Tsuchiya // Journal of Artificial Organs. – 2008. – Vol. 11, № 4. – P. 204–211.

179. ГОСТ ISO 10993–4–2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4 : Исследования изделий, взаимодействующих с кровью : межгос. стандарт : дата введения 2013-01-01. – М. : Стандартинформ, 2013. – 57 с.

180. In vitro assessment of macrophage attachment and phenotype on polymerized phospholipid bilayers / J. Page, B. A. Heitz, J. R. Joubert [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research. Part A. – 2011. – Vol. 97A, is. 2. – P. 212–217.

181. Bradford M. M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding // Analytical Biochemistry. – 1976. – Vol. 72, is. 1–2. – P. 248–254.

182. ГОСТ ISO 10993–13–2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13 : Идентификация и количественное определение продуктов деградации полимерных медицинских изделий : межгос. стандарт : дата введения 2013-01-01. – М. : Стандартинформ, 2013. – 23 с.

183. In vitro antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of methanolic Swietenia mahagoni seed extracts / G. Sanghal, S. Ramanathan, S. Sasidharan [et al.] // Molecules. – 2009. – Vol. 14, is. 11. – P. 4476–4485.

184. Bentayeb K. Study of the antioxidant mechanisms of Trolox and eugenol with 2, 2'-azobis (2-amidinepropane) dihydrochloride using ultra-high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry / K. Bentayeb, C. Rubio, C. Nerín // Analyst. – 2012. – Vol. 137, № 2. – P. 459–470.

185. ОФС 1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм : дата введения 2015-10-29. – М. : Гос. фармакопея Рос. Федерации, 2015.

186. ОФС 1.2.1.1.0003.15. Спектрофотометрия в УФ и видимой областях : дата введения 2015-10-29. – М. : Гос. фармакопея Рос. Федерации, 2015.

187. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов : нац. стандарт Рос. Федерации : дата введения 2018-08-01. – М. : Стандартинформ, 2019. – 26 с.

188. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 нояб. 2016 г. № 85 : (ред. от 12 апр. 2024 г.) // КонсультантПлюс : справ. правовая система. – Версия Проф. – М., 2024. – Режим доступа: локальная сеть Науч. б-ки Том. гос. ун-та.

189. ГОСТ Р 52325–2005. Семена сельскохозяйственных растений. Сортовые и посевные качества. Общие технические условия : нац. стандарт Рос. Федерации : дата введения 2006-01-01. – М. : Стандартинформ, 2009. – 20 с.

190. Методические рекомендации по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве : (утв. зам. Главного государственного санитарного врача СССР от 5 авг. 1982 г. № 2609–82). – М. : Минздрав СССР, 1982. – 57 с.

191. Программа и методика сортоизучения плодовых, ягодных и орехоплодных культур : сб. ст. / под ред. Е. Н. Седова, Т. П. Огольцовой. – Орел : ВНИИСПК, 1999. – 606 с.

192. Гродзинский А. М. Краткий справочник по физиологии растений / А. М. Гродзинский, Д. М. Гродзинский. – Киев : Наукова Думка, 1973. – 592 с.
193. Физиология и биохимия сельскохозяйственных растений / Н. Н. Третьяков, Е. И. Кошкин, Н. М. Макрушин [и др.] ; под ред. Н. Н. Третьякова. – М. : КолосС , 2013. – 656 с.
194. Звягинцев Д. Г. Методы почвенной микробиологии и биохимии / Д. Г. Звягинцев. – М. : Изд-во МГУ, 1992. – 304 с.
195. ГОСТ 31640–2012. Корма. Методы определения содержания сухого вещества : межгос. стандарт : дата введения 2013-07-01. – М. : Стандартиформ, 2020. – 8 с.
196. ГОСТ 13496.4–1993. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения содержания азота и сырого протеина : межгос. стандарт : дата введения 1995-01-01. – М. : Стандартиформ, 2011. – 15 с.
197. ГОСТ Р 52839–2007. Корма. Методы определения содержания сырой клетчатки с применением промежуточной фильтрации : нац. стандарт Рос. Федерации : дата введения 2009-01-01. – М. : Стандартиформ, 2011. – 11 с.
198. ГОСТ 26176–1991. Корма, комбикорма. Методы определения растворимых и легкогидролизуемых углеводов : межгос. стандарт : дата введения 1993-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1999. – 17 с.
199. ГОСТ 26570–1995. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения кальция : межгос. стандарт : дата введения 1997-01-01. – М. : Стандартиформ, 2003. – 16 с.
200. ГОСТ 26657–1997. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Метод определения содержания фосфора : межгос. стандарт : дата введения 1999-01-01. – М. : Стандартиформ, 2000. – 10 с.
201. ГОСТ 13496.17–1995. Корма. Методы определения каротина : межгос. стандарт : дата введения 1997-01-01. – М. : Стандартиформ, 2011. – 8 с.

202. ГОСТ 30504–1997. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Пламенно-фотометрический метод определения содержания калия : межгос. стандарт : дата введения 1999-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1998. – 8 с.

203. ГОСТ 26483–1985. Почвы. Определение рН солевой вытяжки, обменной кислотности, обменных катионов, содержания нитратов, обменного аммония и подвижной серы методами ЦИНАО : гос. стандарт СССР : дата введения 1986-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1985. – 8 с.

204. ГОСТ 26212–1991. Почвы. Определение гидролитической кислотности по методу Каппена в модификации ЦИНАО : гос. стандарт СССР : дата введения 1993-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 6 с.

205. ГОСТ 26207–1991. Почвы. Определение подвижных соединений фосфора и калия по методу Кирсанова в модификации ЦИНАО : гос. стандарт СССР : дата введения 1993-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 6 с.

206. ГОСТ 26213–1991. Почвы. Методы определения органического вещества : гос. стандарт СССР : дата введения 1993-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 8 с.

207. ГОСТ 26951–1986. Почвы. Определение нитратов ионометрическим методом : гос. стандарт СССР : дата введения 1993-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1985. – 10 с.

208. ГОСТ 26489–1985. Почвы. Определение обменного аммония методами ЦИНАО : гос. стандарт СССР : дата введения 1986-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1985. – 6 с.

209. ГОСТ 26487–1985. Почвы. Определение обменного кальция и обменного (подвижного) магния методами ЦИНАО : гос. стандарт СССР : дата введения 1986-07-01. – М. : Изд-во стандартов, 1985. – 14 с.

210. Патент № 2439072 Российская Федерация, МПК C07D 487/04. Способ получения 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона : № 2010123595/04 :

заявл. 09.06.2010 : опубл. 10.01.2012 / Мальков В. С., Князев А. С., Волинец А. А. ; заявитель ООО «Глиоксаль-Т», Томский государственный университет. – 6 с.

211. Synthesis of glycolurils and hydantoins by reaction of urea and 1, 2-dicarbonyl compounds using etidronic acid as a «Green Catalyst» / A. A. Bakibaev, A. E. Uhov, V. S. Malkov, S. Yu. Panshina // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Vol. 57, is. 12. – P. 4262–4270.

212. Micheletti G. A green synthesis of glycoluril derivatives in aqueous solution with recycle of the waste / G. Micheletti, C. Delpivo, G. Baccolini // Green Chemistry Letters and Reviews. – 2013. – Vol. 6, is. 2. – P. 135–139.

213. Synthesis of glycoluril using urea phosphate / G. Usha, K. Karpagalakshmi, S. Ramalakshmi [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57, is. 12. – P. 1988–1992.

214. 1D and 2D NMR spectroscopy for identification of carbamide-containing biologically active compounds / A. A. Bakibaev, S. Yu. Panshina, O. V. Ponomarenko [et al.] // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. – 2021. – Vol. 101, is. 1. – P. 71–81.

215. Whipple E. B. Structure of glyoxal in water // The Journal of the American Chemical Society. – 1970. – Vol. 92, is. 24. – P. 7183–7186.

216. Uchtman V. A. Structural investigations of calcium binding molecules. I. Crystal and molecular structures of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid monohydrate, $C(CH_3)(OH)(PO_3H_2)_2 \cdot H_2O$ / V. A. Uchtman, R. A. Gloss // The Journal of Physical Chemistry. – 1972. – Vol. 76, № 9. – P. 1298–1304.

217. Кабачник М. И. Фосфорорганические комплексоны / М. И. Кабачник, Т. Я. Медведь, Н. М. Дятлова, М. В. Рудомино // Успехи химии. – 1974. – Т. 43, № 9. – С. 1554–1574.

218. Study of glycoluril and its derivatives by 1H and ^{13}C NMR spectroscopy / S. Yu. Panshina, O. V. Ponomarenko, A. A. Bakibaev [et al.] // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. – 2020. – Vol. 99, is. 3. – P. 21–37.

219. Patent № 9701931 United States, Int. Cl. A01N 25/00; A01N 25/26; A01N 37/36; A01N 37/44; A01N 59/00; C11D 11/00; C11D 3/395; C11D 3/48; A01N 37/16; C11D 3/20; C11D 3/39; C11D 7/26. Environmentally preferred antimicrobial compositions : № 14/500473 : register 29.09.2014 : published 11.07.2017 / Moore R. G. ; assignee Chemlink Laboratories LLC. – 23 p.

220. Эффективный синтез тетраацетилгликольурила в присутствии фосфорсодержащих катализаторов / А. А. Бакибаев, С. Ю. Паньшина, Н. Ф. Хоанг [и др.] // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 74–82.

221. Хоанг Н. Ф. Бисдезацетилирование тетраацетилгликольурила под действием мочевины / Н. Ф. Хоанг, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2018. – Т. 61, № 7. – С. 50–54.

222. Мусин Д. Р. Кислотно-основные свойства 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФК) в водных растворах / Д. Р. Мусин, А. В. Рубанов, Ф. В. Девятков // Учёные записки Казанского ун-та. Серия : Естественные науки. – 2011. – Т. 153, кн. 3. – С. 40–47.

223. Паньшина С. Ю. N-нитрозирование гликольурилов с использованием 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты в качестве катализатора / С. Ю. Паньшина, А. А. Бакибаев, А. А. Бородаенко, В. С. Мальков // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, № 11. – С. 1606–1613.

224. Васильева Н. В. Теоретическое введение в органический синтез / Н. В. Васильева. – М. : Просвещение, 1976. – 192 с.

225. Isolation, identification, and chromatographic separation of N-methyl derivatives of glycoluril / D. A. Kurgachev, O. A. Kotelnikov, D. V. Novikov [et al.] // Chromatographia. – 2018. – Vol. 81. – P. 1431–1437.

226. Nitric oxide reactivity accounts for N-nitroso-ciprofloxacin formation under nitrate-reducing conditions / M. Brienza, R. Manasfi, A. Sauvêtre, S. Chiron // Water Research. – 2020. – Vol. 185. – P. 116293.

227. Nakajima M. N-nitrosamines via the phase-transfer mediated nitrosation of secondary amines with sodium nitrite and N-haloamides / M. Nakajima, J. C. Warner, J.-P. Anselme // *Tetrahedron Letters*. – 1984. – Vol. 25, is. 25. – P. 2619–2622.

228. Cucurbit[n]urils (n= 5–8): A comprehensive solid state study / D. Bardelang, K. A. Udachin, D. M. Leek [et al.] // *Crystal Growth and Design*. – 2011. – Vol. 11, is. 12. – P. 5598–5614.

229. Huang W.-H. Cucurbit[n]uril formation proceeds by step-growth cyclization / W.-H. Huang, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130, is. 26. – P. 8446–8454.

230. Выделение и идентификация олигомеров в синтезе кукурбитурилов / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // *Вестник Томского государственного университета. Химия*. – 2019. – № 16. – С. 29–38.

231. A study of products of tetrakis(hydroxymethyl)glycoluril dehydroxylation in aqueous solutions / S. Yu. Panshina, A. I. Khlebnikov, A. A. Bakibaev [et al.] // *Russian Chemical Bulletin*. – 2021. – Vol. 70, is. 1. – P. 140–147.

232. Development of novel chiral urea catalysts for the hetero-Michael reaction / Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2004. – Vol. 52, is. 4. – P. 477–480.

233. Барсегян Я. А. Гликольурилы в синтезе конденсированных полигетероциклических соединений / Я. А. Барсегян, В. В. Баранов, А. Н. Кравченко // *Химия гетероциклических соединений*. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 116–122.

234. Poskrobko M. HPLC analysis of the products of the reaction between glycoluril and formaldehyde / M. Poskrobko, M. Dejnega // *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*. – 1998. – Vol. 21, is. 17. – P. 2725–2731.

235. Patent № 104023529 China, Int. Cl. A01N25/22; A01N47/12; C08G73/02. Stabilization of compounds containing iodine having polymers comprising nitrogen : №

201280056657.9 : register 15.11.2012 : published 03.09.2014 / Boettcher A., Uhr H., Spetmann P., Jaetsch T., Fuehr J. ; assignee Lanxess Deutschland GmbH (DE). – 28 p.

236. Patent № WO2009124871, Int. Cl. A01N 35/02, A01N 59/00, A01N 59/08, A01N 43/80, A01P 1/00. Composition having biocide activity for aqueous preparations : № PCT/EP2009/053903 : register 01.04.2009 : published 15.10.2009 / Di Maiuta N., Schwarzentruher P., Buri M., Gane P. A. C. ; assignee Omia Development AG (CH). – 49 p.

237. Patent № WO2006032450, Int. Cl. C12N9/99. Method for the inactivation of enzymes : № PCT/EP2005/010123 : register 20.09.2005 : published 30.03.2006 / Qureshi S., Hodgkinson D. ; assignee BASF AG (DE). – 2 p.

238. A simple and general synthesis of symmetrical and unsymmetrical bis(arylamino)methanes. Reactions of N,O-acetals with nitrogen bases / J. Barluenga, A. M. Bayón, P. J. Campos [et al.] // *Chemische Berichte*. – 1988. – Vol. 121, is. 10. – P. 1813–1816.

239. Revisitation of formaldehyde aniline condensation. VII. 1,3,5-triarylhexahydro-sym-triazines and 1,3,5,7-tetraaryl-1,3,5,7-tetrazocines from aromatic amines and paraformaldehyde / A. G. Giumanini, G. Verardo, E. Zangrando, L. Lassiani // *Journal für Praktische Chemie*. – 1987. – Vol. 329, is. 6. – P. 1087–1103.

240. Gardziella A. Phenolic resins. Chemistry, applications, standardization, safety and ecology / A. Gardziella, L. A. Pilato, A. Knop. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000. – 566 p.

241. Выделение и идентификация олигомеров в синтезе кукурбитурилов / С. Ю. Паньшина, О. В. Пономаренко, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // *Вестник Томского государственного университета. Химия*. – 2019. – № 16. – С. 29–38.

242. Синтез и идентификация эфиров бициклических бисмочевин / О. В. Пономаренко, С. Ю. Паньшина, А. А. Бакибаев, А. К. Ташенов // *Вестник Евразийского национального университета им. Л. Н. Гумилева. Серия : Химия. География. Экология*. – 2019. – Т. 128, № 3. – С. 70–75.

243. Arrous S. Synthesis and study of some glycoluril derivatives / S. Arrous, I. Boudebouz, A. A. Bakibaev // Proceedings of XIII International Conference of students, graduate students and young scientists, Tomsk, Russia, 26–29 april 2016. – Tomsk, 2016. – P. 86. – URL: https://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2016_vol_2.pdf (дата обращения: 20.05.2024).

244. Титце Л. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. – М. : Мир, 1999. – 704 с.

245. Романов Н. М. Химия карбамидо- и меламиноформальдегидных смол / Н. М. Романов. – М. : ООО «АдванседСолюшнз», 2016. – 528 с.

246. Effects of urea–formaldehyde resin mole ratio on the properties of particleboard / Z. Que, T. Furuno, S. Katoh, Y. Nishino // Building and Environment. – 2007. – Vol. 42, is. 3. – P. 1257–1263.

247. Patent № 8088881 United States, Int. Cl. C08L 61/00. Storage stable melamin-urea-formaldehyde resin and application thereof : № 12/145871 : register 25.06.2008 : published 31.12.2009 / No B. Y., Motter W. K., Harmon D. M ; assignee Momentive Specialty Chemicals Inc., Columbus, OH (US). – 8 p.

248. Перминова Д. А. Модификация карбамидоформальдегидных смол гликольурилом и глиоксалем для получения древесно-стружечных плит с пониженной эмиссией формальдегида : дис. ... канд. техн. наук / Д. А. Перминова. – Томск, 2019. – 123 с.

249. Wicks Jr. Z. W. Organic Coatings. Science and technology / Jr. Z. W. Wicks, F. N. Jones, S. P. Pappas. – New Jersey : Wiley, 2007. – 656 p.

250. Перминова Д. А. Древесные композиционные материалы на основе карбамидоформальдегидных смол, модифицированных гликолурилом / Д. А. Перминова, В. С. Мальков, И. А. Курзина, Т. Б. Бабушкина // Вестник Томского государственного университета. – 2015. – № 391. – С. 238–241.

251. Древесные плиты на основе модифицированных карбамидоформальдегидных смол / В. С. Мальков, Д. А. Перминова, Э. М. Дахнави, Т. Б. Бабушкина // Древесные плиты: теория и практика : материалы XVIII междунар. науч.-практ. конференции, Санкт-Петербург, 18–19 марта 2015 г. – СПб., 2015. – Вып. 2 (13). – С. 10–13. – URL: <http://www.vniidrev.balabanovo.ru/dlds/VV2-2015.pdf> (дата обращения: 11.03.2024).

252. Игнатович Э. Химическая техника / Э. Игнатович. – М. : Техносфера, 2022. – 892 с.

253. Николаев А. Ф. Технология пластических масс / А. Ф. Николаев – М. : «Химия», 1977. – 368 с.

254. Брус И. Д. Расчет шнекового транспортера : учеб.-метод. указания по самостоятельной работе по курсу «Процессы и аппараты химической технологии» / И. Д. Брус, А. С. Кантаев, Н. С. Тураев. – Томск : Изд-во ТПУ, 2015. – 16 с.

255. An animal study of different treatments to prevent postoperative pelvic adhesions / R. A. Graebe, T. L. Cornelison, S.-B. Pan [et al.] // *Microsurgery*. – 1989. – Vol. 10, is. 1. – P. 53–55.

256. Sahin Y. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model / Y. Sahin, A. Saglam // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 73, is. 1. – P. 70–73.

257. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection / V. W. Fazio, Z. Cohen, J. W. Fleshman [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2006. – Vol. 49, is. 1. – P. 1–11.

258. Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии. Проведение экспериментальных исследований. Обобщение и оценка результатов ПНИ : отчёт о НИР / Ильясов С. Г. – Бийск : Ин-т проблем химико-энергетических технологий СО РАН, 2020. – 91 с.

259. Capobianco A. The peritoneum: healing, immunity, and diseases / A. Capobianco, L. Cottone, A. Monno, [et al.] // *Journal of Pathology*. – 2017. – Vol. 243, is. 2. – P. 137–147.

260. Role of dendritic cells in the host response to biomaterials and their signaling pathways / F.-J. Zhu, Y.-L. Tong, Z.-Y. Sheng, Y.-M. Yao // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 94. – P. 132–144.

261. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue / P. R. Koninckx, V. Gomel, A. Ussia, L. Adamyan // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 106, is. 5. – P. 998–1010.

262. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a21_743.pub2

263. Егошина Ю. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 10. – С. 30–33.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

**Принципиальная технологическая схема производства гликольурила
(опытная установка)**

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

Гликолурил. Технические условия

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«НОВОХИМ»**

ОКПД2 20.14.44

УТВЕРЖДАЮ

Директор ООО «Новохим»



А.С. Князев

_____ 2021 г.

ГЛИКОЛУРИЛ

ТУ 20.14.44-049-67017122-2021

Дата введения: 03.10.2011

Без ограничения срока действия

РАЗРАБОТАНО

ООО «Новохим»

Томск 2021

Инв. № подл.	Подпись и дата
Взам. инв. №	Инв. № дубл.
Подпись и дата	Подпись и дата

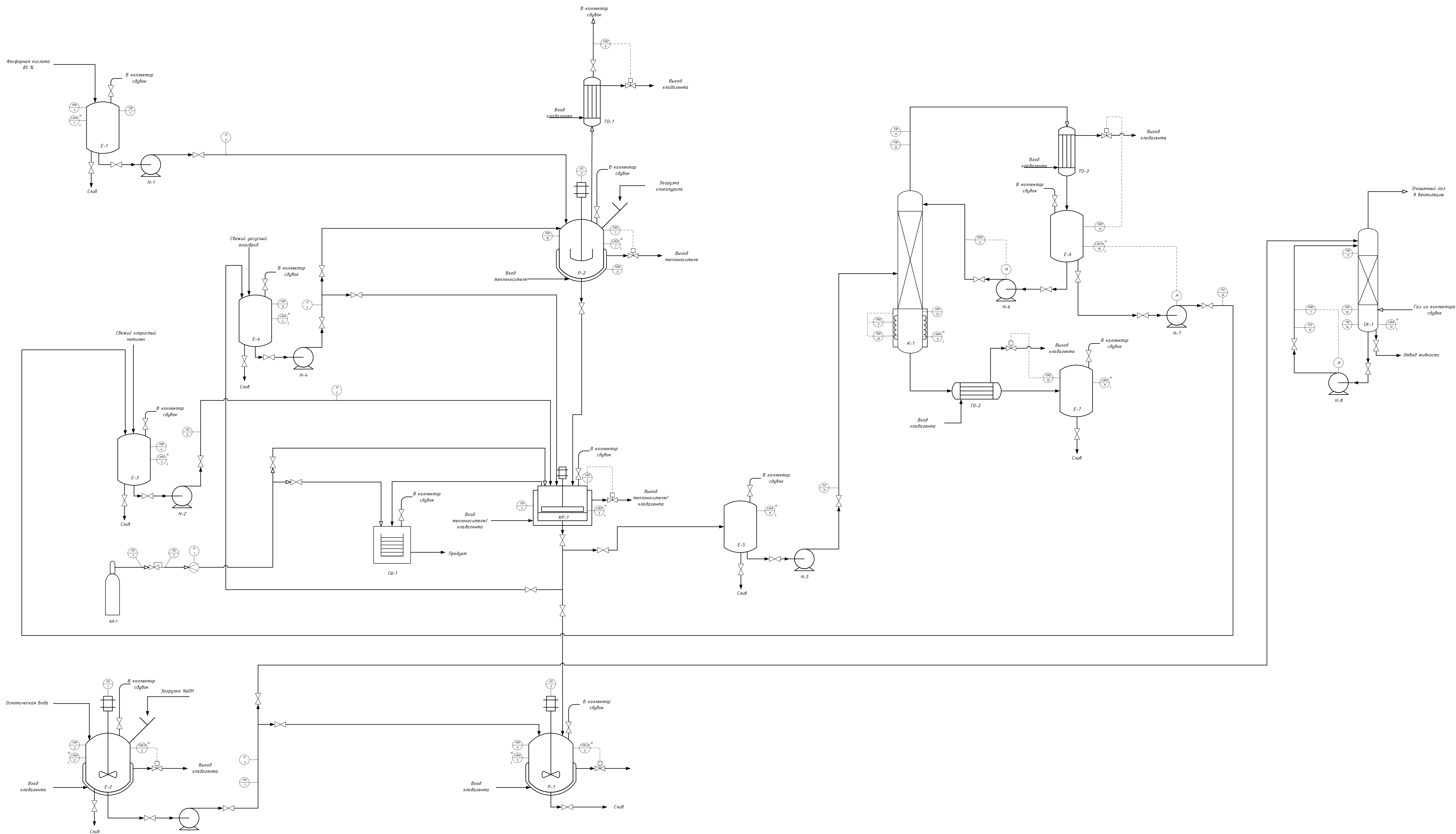
ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)

**Принципиальная технологическая схема производства гликольурила
(промышленная установка)**

[illegible]

ПРИЛОЖЕНИЕ Г
(справочное)

**Принципиальная технологическая схема производства
тетраацетилглицольурида**



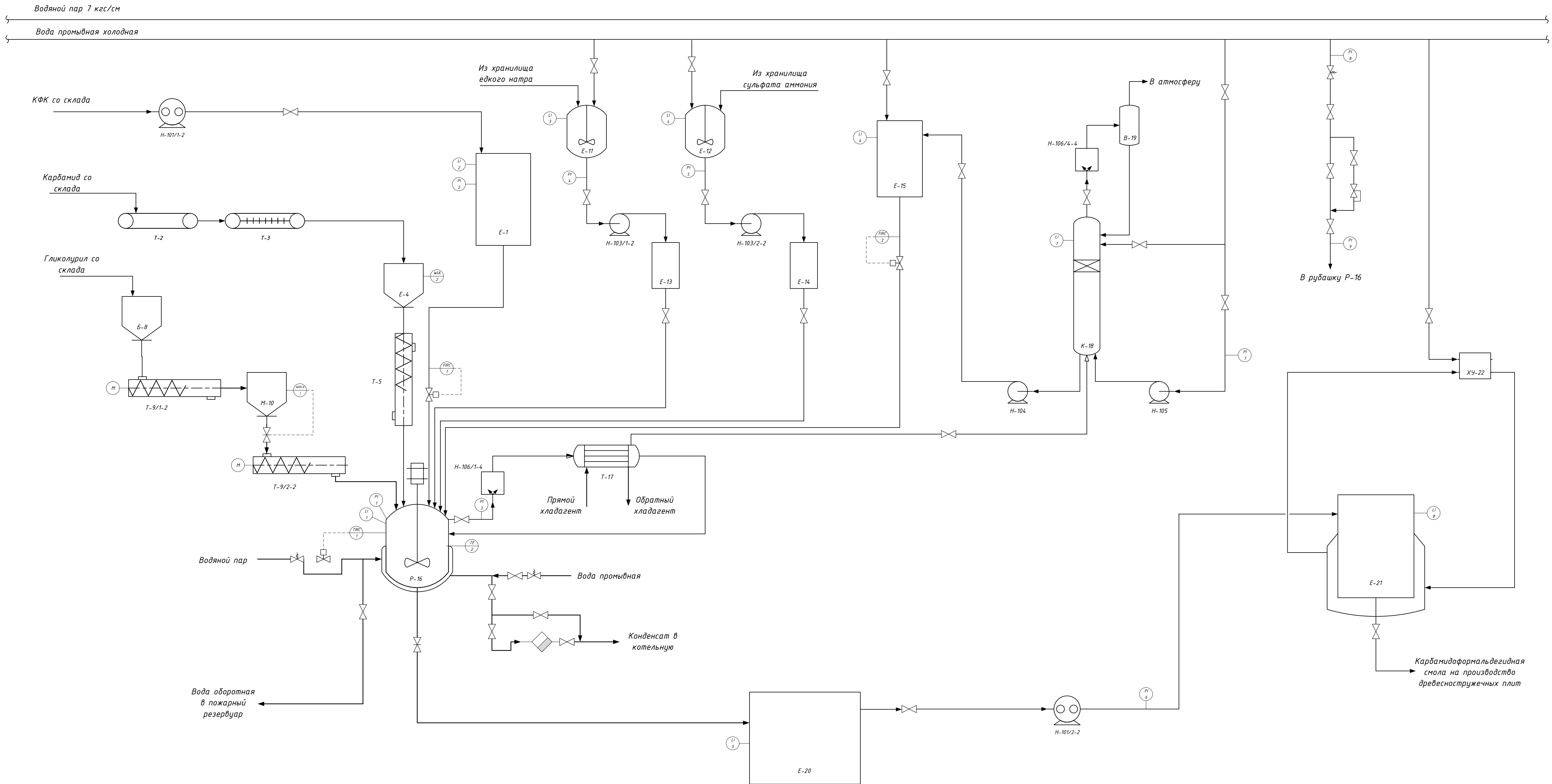
Поз.	Обозначение	Наименование	Кол.	Примечание
E-1		Емкость хранения фосфорной кислоты	1	
N-1		Насос подачи фосфорной кислоты	1	
TO-1		Кожухотрубчатый теплообменник	1	
KP-1		Реактор перекристаллизации	1	
BA-1		Валенгратная воздушная	1	
K-1		Колонна регенерации хлористого метилена	1	
SW-1		Сухой шнек	1	
P-1		Реактор нейтрализации	1	
SK-1		Скруббер	1	
P-2		Реактор синтеза	1	
N-2		Насос подачи хлористого метилена	1	
E-2		Емкость приготовления щелочи	1	
TO-2		Теплообменник жидкой колонны	1	
TO-3		Конденсатор	1	
N-3		Насос подачи раствора щелочи	1	
E-3		Емкость хранения хлористого метилена	1	
N-4		Насос подачи уксусного альдегида	1	
N-5		Насос подачи свежего альдегида и фильтра	1	
E-5		Емкость хранения свежего хлористого метилена	1	
E-6		Емкость приема конденсата колонны	1	
N-6		Насос подачи флюида	1	
N-7		Насос подачи регенерированного хлористого метилена	1	
E-7		Емкость хранения регенерированного хлористого метилена	1	
N-8		Циркуляционный насос скруббера	1	

Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата	Статус	Масса	Масштаб
Разраб.	Мальков				1		
Пров.					Лист	1	Листов
Т. контр.							1
И. контр.							
Умб.							

Принципиальная технологическая схема участка синтеза TAFC

ПРИЛОЖЕНИЕ Д
(справочное)

Принципиальная технологическая схема производства КФС



Поз.	Обозначение	Наименование	Кол.	Примечание
N-101/1-2		Шестерный насос	2	
E-1		Емкость термая	1	
N-106/1-4		Вакуумный насос	4	
N-103/1-2		Центробежный насос	2	
T-2		Транспортер ленточный	1	
N-106/1-4		Вакуумный насос	4	
T-3		Транспортер скребковый	1	
N-103/2-2		Центробежный насос	2	
N-104		Центробежный насос	2	
E-4		Емкость весовая	1	
N-105		Центробежный насос	2	
N-101/2-2		Шестерный насос	2	
T-9/1-2		Шнек	2	
B-8		Бункер	1	
T-9/2-2		Шнек	2	
N-10		Мерная емкость-дозатор	1	
E-11		Емкость для приготовления растворов	1	
E-12		Емкость для приготовления растворов	1	
T-5		Шнек реверсивный	1	
E-13		Мерник	1	
E-14		Мерник	1	
E-15		Мерник воды	1	
P-16		Реактор	1	
T-17		Теплообменник	1	
K-18		Барботажная колонна	1	
B-19		Водоотделитель	1	
E-20		Емкость промежуточная для смолы	1	
E-21		Спандантизатор	1	
XU-22		Холодильная установка	1	

Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата	Принципиальная технологическая схема участка синтеза КФС				Стадия	Масса	Масштаб
Разраб.		Мальков							A		
Т. контр.									Лист	Листов	1
Н. контр.											
Утв.											

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 1 % масс. гликолурилом



Общество с ограниченной
ответственностью ООО
«Томлесдрев»

на № б/н от 24.11.2018

г. Томск

УТВЕРЖДАЮ

Исполнительный директор ООО
«Томлесдрев»

В. В. Малофеев

2018 г.



АКТ

промышленных испытаний технологии изготовления карбамидоформальдегидных смол
модифицированных гликолурилом

В период с 26 по 27 октября 2017 года на производственных мощностях ЦПС ООО «Томлесдрев» была получена карбамидоформальдегидная смола, модифицированная гликолурилом, с добавлением 1% от массы товарной смолы, в количестве 60 тонн.

Показатели смолы приведены ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Вязкость, с	pH	Массовая доля сухого остатка, % масс.	Время желатинизации, с	Содержание свободного формальдегида, % масс
1 %	44	7,33	66,48	55	0,09

Вывод: Проведенные испытания показали, что модифицированная смола соответствует ТУ 2223006-85255475-2010 по всем показателям.

От ООО «Томлесдрев»

От Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский
государственный университет».

Т.Б. Бабушкина

Е.М. Рылов

Т.В. Рылова

В.С. Мальков

Д.А. Перминова

Исполнительные «Томск»

2018 г.

г. Томск

промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе карбаминоформальдегидных смол модифицированных гликолурилом

Физико-механические характеристики ДСП представлены ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Плотность, кг/м ³	Изгиб, МПа	Растяжение, МПа	Разбухание, %	Влажность, %
0	630	15,86	0,37	20,56	5,23
1	624	14,79	0,41	18,87	5,00

Содержание гликолурила, % масс.	Содержание формальдегида перфораторным методом, мг/100 г. плиты	Газовый метод, мг/м ²
0	8,00	3,8
1	6,96	3,2

От Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский
государственный университет».

Т.В. Рылова

ПРИЛОЖЕНИЕ И

(справочное)

Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 2 % масс. гликолурилом



Общество с ограниченной
ответственностью ООО
«Томлесдрев»

на № 8/М от 27.11.2018

г. Томск

УТВЕРЖДАЮ

Исполнительный директор ООО
«Томлесдрев»



В. В. Малофеев

2018 г.

АКТ

промышленных испытаний технологии изготовления карбамидоформальдегидных смол
модифицированных гликолурилом

В период с 9 по 10 ноября 2017 года на производственных мощностях ЦПС ООО «Томлесдрев» была получена карбамидоформальдегидная смола, модифицированная гликолурилом, с добавлением 2 % от массы товарной смолы, в количестве 60 тонн.

Показатели смолы приведены ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Вязкость, с	pH	Массовая доля сухого остатка, % масс.	Время желатинизации, с	Содержание свободного формальдегида, % масс
2 %	44	7,24	67,3	55	0,095

Вывод: Проведенные испытания показали, что модифицированная смола соответствует ТУ 2223006-85255475-2010 по всем показателям.

От ООО «Томлесдрев»

От Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Т.Б. Бабушкина

Е.М. Рылов

Т.В. Рылова

В.С. Мальков

Д.А. Перминова

ПРИЛОЖЕНИЕ К

(справочное)

Акт промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе КФС, модифицированной 2 % масс. гликолурилом



Общество с ограниченной
ответственностью ООО
«Томлесдрев»

на № 8/14 от 27.11.2018

г. Томск

УТВЕРЖДАЮ

Исполнительный директор ООО
«Томлесдрев»

В. В. Малофеев

27 ноября 2018 г.



АКТ

промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе
карбамидоформальдегидных смол модифицированных гликолурилом

15 ноября 2017 года на производственных мощностях ООО «Томлесдрев» были произведены ДСП на основе карбамидоформальдегидных смол, модифицированных гликолурилом, с добавлением 2 % от массы товарной смолы.

Физико-механические характеристики ДСП представлены ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Плотность, кг/м ³	Изгиб, МПа	Растяжение, МПа	Разбухание, %	Влажность, %
0	617	15,86	0,39	19,83	5,19
2	626	14,79	0,39	21,00	5,19

Содержание свободного формальдегида в образцах ДСП приведено ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Содержание формальдегида перфораторным методом, мг/100 г. плиты
0	8,0
2	6,0

Вывод: Проведенные испытания показали, что ДСП на основе модифицированных гликолурилом КФС соответствуют ГОСТ 10632-2014 по всем показателям и классу эмиссии формальдегида Е1.

От ООО «Томлесдрев»

От Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский
государственный университет».

Т.Б. Бабушкина

Е.М. Рылов

Т.В. Рылова

В.С. Мальков

Д.А. Перминова

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

(справочное)

Акт промышленных испытаний технологии изготовления КФС, модифицированной 3 % масс. гликолурилом



Общество с ограниченной
ответственностью ООО
«Томлесдрев»

на № 8/14 от 24.11.2018

г. Томск

УТВЕРЖДАЮ

Исполнительный директор ООО
«Томлесдрев»



В. В. Малофеев

2018 г.

АКТ

промышленных испытаний технологии изготовления карбамидоформальдегидных смол
модифицированных гликолурилом

В период с 25 по 26 октября 2018 года на производственных мощностях ЦПС ООО «Томлесдрев» была получена карбамидоформальдегидная смола, модифицированная гликолурилом, с добавлением 3 % от массы товарной смолы, в количестве 68 тонн.

Показатели смолы приведены ниже в таблице:

Содержание гликолурила, % масс.	Вязкость, с	pH	Массовая доля сухого остатка, % масс.	Время желатинизации, с	Содержание свободного формальдегида, % масс
3	43	7,24	66,3	52	0,100

Вывод: Проведенные испытания показали, что модифицированная смола соответствует ТУ 2223006-85255475-2010 по всем показателям.

От ООО «Томлесдрев»

От Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский
государственный университет».

Т.Б. Бабушкина

Е.М. Рылов

Т.В. Рылова

В.С. Мальков

Д.А. Перминова

ПРИЛОЖЕНИЕ М

(справочное)

Акт промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе КФС, модифицированной 3 % масс. гликолюрилом



Общество с ограниченной
ответственностью ООО
«Томлесдрев»

на № 6/14 от 27.11.2018

г. Томск

УТВЕРЖДАЮ

Исполнительный директор ООО
«Томлесдрев»



В. В. Малофеев

2018 г.

АКТ

промышленных испытаний технологии изготовления ДСП на основе
карбамидоформальдегидных смол модифицированных гликолюрилом

31 октября 2018 года на производственных мощностях ЦПС ООО «Томлесдрев» были произведены ДСП на основе карбамидоформальдегидных смол, модифицированных гликолюрилом, с добавлением 3 % от массы товарной смолы.

Физико-механические характеристики ДСП представлены ниже в таблице:

Содержание гликолюрила, % масс.	Плотность, кг/м ³	Изгиб, МПа	Растяжение, МПа	Разбухание, %	Влажность, %
0	625	14,9	0,38	21,1	5,0
3	620	14,8	0,40	20,2	5,1

Содержание свободного формальдегида в образцах ДСП приведено ниже в таблице:

Содержание гликолюрила, % масс.	Содержание формальдегида перфораторным методом, мг/100 г. плиты
0	8,0
3	5,5

Вывод: Проведенные испытания показали, что ДСП на основе модифицированных гликолюрилом КФС соответствуют ГОСТ 10632-2014 по всем показателям и классу эмиссии формальдегида Е1.

От ООО «Томлесдрев»

От Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Т.Б. Бабушкина

Е.М. Рылов

Т.В. Рылова

В.С. Мальков

Д.А. Перминова

ПРИЛОЖЕНИЕ Н
(справочное)

Отчёт об испытаниях тетраацетилгликольурида



ООО Научно-исследовательский
институт бытовой химии «Россия»

ООО «Россия НИИБХ», Россия, 614990,
г. Пермь, ГСП, ул. Хлебозаводская, 22
Тел. (342) 246-01-90, 246-01-91
Тел./факс (342) 249-46-04
E-mail: rossa5@yandex.ru
<http://www.rossa.perm.ru>

ИНН 5904106899, КПП 590401001,
Р/С 40702810849090172672,
К/С 30101810900000000603
в Ленинском отделении № 22/0266
Западно-Уральского банка Сбербанка РФ г. Перми
БИК 045773603

№ 355-0 от 22.08.2011
на № _____ от _____

Директору
ООО «Новохим»

г-ну СТАРОДУБЦЕВУ Е.М.

634012, г. Томск, пр. Кирова, д. 58,
офис 1055

Здравствуйте, Евгений Михайлович !

По договору № 25-11 «Проведение испытаний активатора отбеливания ТАГУ (НОВОХИМ) в составе порошкообразных СМС в сравнении с ТАЭД» в соответствии с календарным планом направляю отчет-заключение о проведении испытаний.

Одновременно направляю акт сдачи-приемки работ по договору.

Два экземпляра акта, оформленного с Вашей стороны подписью и печатью, прошу направить в наш адрес.

Приложения:

1. Отчет-заключение - 1 экз.
2. Акт сдачи-приемки - 3 экз.

С уважением,
Директор

Н.А. Дивакова

Общество с ограниченной ответственностью
«Научно-исследовательский институт товаров бытовой химии Росса»
(ООО «Росса НИИБХ»)

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ООО «Росса НИИБХ»

Н.А. Дивакова

« 19 » 08

2011 г.

О Т Ч Е Т

ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЙ АКТИВАТОРА ОТБЕЛИВАНИЯ ТАГУ
(ООО «НОВОХИМ») В СОСТАВЕ ПОРОШКООБРАЗНЫХ СМС
В СРАВНЕНИИ С ТАЭД

Договор № 25-11
с ООО «НОВОХИМ», г. Томск

Ответственный исполнитель
Зав. лабораторией СМС
ООО «Росса НИИБХ»

Никифорова В.И. Никифорова

г. Пермь, 2011 год

ПРИЛОЖЕНИЕ П
(справочное)

Отчёт о прикладных научных исследованиях композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной N-гидроксикарбоксиметилгликольуролом (I этап)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ХИМИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИПХЭТ СО РАН)

УДК 547.057

Рег. № НИОКТР АААА-А19-119122390004-4

Рег. № ИКРБС



УТВЕРЖДАЮ

Директор ИПХЭТ СО РАН

д-р хим. наук, чл.-корр. РАН

С.В. Сысолятин

2019 г.

ОТЧЁТ
О ПРИКЛАДНЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для создания новых противоспаечных средств для нужд практической хирургии

по теме:

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА НАПРАВЛЕНИЙ ПНИ (промежуточный, этап 1)

ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы»

Соглашение о предоставлении субсидии от 03.12.2019 г. № 05.604.21.0251 (уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60419X0251)

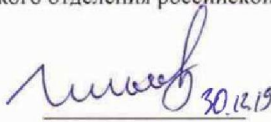
Руководитель ПНИ,
д-р. хим. наук

С.Г. Ильясов

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт проблем химико-энергетических технологий сибирского отделения российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)

Руководитель ПНИ,
д-р. хим. наук, зав. лаб.

 30.12.19 С.Г. Ильясов (введение, основная
подпись, дата часть, заключение)

Исполнители:

ст. науч. сотр., канд. хим. наук,

 30.12.19 В.С. Глухачева (разделы 1,3-5,13)
подпись, дата

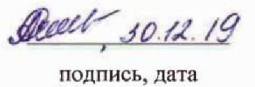
науч. сотр., канд. техн. наук

 30.12.19 М.В. Тильзо (раздел 8)
подпись, дата

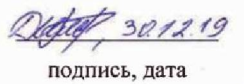
мл. науч. сотр.

 30.12.19 Е.Е. Жуков (разделы 1,3-5)
подпись, дата

мл. науч. сотр.

 30.12.19 А.А. Синицына (разделы 1,3-5)
подпись, дата

вед. инженер

 30.12.19 Д.С. Ильясов (разделы 1,3-5)
подпись, дата

инженер, д-р хим. наук

 30.12.19 А.А. Бакибаев (разделы 1,3-5,13)
подпись, дата

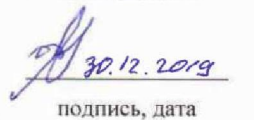
инженер

 30.12.19 Л.Е. Каличкина (разделы 1,3-5)
подпись, дата

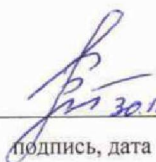
инженер

 30.12.19 М.В. Ляпунова (разделы 1,3-5)
подпись, дата

инженер

 30.12.2019 В.П. Тугульдурова (разделы 1,3-5)
подпись, дата

Нормоконтролёр

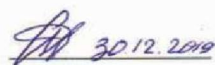
 30.12.2019 И.Д. Попова
подпись, дата

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет» (НИ ТГУ)

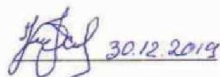
зав. лаб., канд. хим. наук,

 30.12.2019 В.С. Мальков (основная часть,
заклучение)
подпись, дата

ст. науч. сотр., канд. хим. наук,

 30.12.2019 Н.Ю. Селихова (разделы 6, 7)
подпись, дата

мл. науч. сотр.

 30.12.2019 Е.В. Томилова (раздел 7)
подпись, дата

лаборант

 30.12.2019 А.С. Касьянова (разделы 6, 7)
подпись, дата

Общество с ограниченной ответственностью «Инжиниринговый химико-технологический центр»
(ООО «ИХТЦ»)

Нач. отдела диагностики
технологических процессов и
предпроектной подготовки

 30.12.19 Д.М. Решетникова (разделы 9-12)
подпись, дата

ПРИЛОЖЕНИЕ Р
(справочное)

Отчёт о прикладных научных исследованиях композиционных плёночных материалов на основе Na-КМЦ, модифицированной N-гидроксикарбоксиметилгликольуролом (II этап)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ХИМИКО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИПХЭТ СО РАН)

УДК 547.057
Рег. № НИОКТР АААА-А19-119122390004-4
Рег. № ИКРБС
Инв. №



УТВЕРЖДАЮ
Директор ИПХЭТ СО РАН
д-р хим. наук, чл.-корр. РАН
С.В. Сысолятин
« 30 » декабря 2020 г.

**ОТЧЁТ
О ПРИКЛАДНЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Разработка композиционных составов на основе карбамидсодержащих гетероциклов для
создания новых противоспаечных средств для нужд
практической хирургии

по теме:

**ПРОВЕДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ОБОБЩЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПНИ
(заключительный)**

ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям
развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы»

Соглашение о предоставлении субсидии от 03.12.2019 г. № 05.604.21.0251
(уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEFI60419X0251)

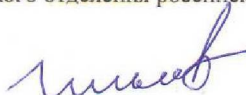
Руководитель ПНИ,
д-р хим. наук

С.Г. Ильясов

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт проблем химико-энергетических технологий сибирского отделения российской академии наук (ИПХЭТ СО РАН)

Руководитель ПНИ,
д-р. хим. наук, зав. лаб.

 С.Г. Ильясов (введение, основная
часть, заключение)
30.09.2020
подпись, дата

Исполнители:

ст. науч. сотр., канд. хим. наук

 В.С. Глухачева (разделы 1, 2, 3, 10, 11)
30.09.2020
подпись, дата

науч. сотр., канд. техн. наук

 Е.О. Шестакова (раздел 7, 10, 11)
30.09.2020
подпись, дата

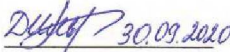
мл. науч. сотр.

 Е.Е. Жуков (разделы 3, 7)
30.09.2020
подпись, дата

мл. науч. сотр.

 А.А. Сеницына (разделы 3, 7, 10)
30.09.2020
подпись, дата

вед. инженер

 Д.С. Ильясов (разделы 3, 7, 10, 11)
30.09.2020
подпись, дата

инженер, д-р хим. наук

 А.А. Бакибаев (разделы 1, 2, 3, 7)
30.09.2020
подпись, дата

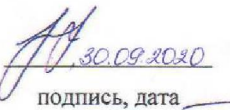
инженер

 Л.Е. Каличкина (разделы 2, 3, 7)
30.09.2020
подпись, дата

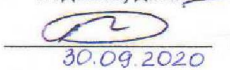
инженер

 М.В. Ляпунова (разделы 2, 3, 7)
30.09.2020
подпись, дата

инженер

 В.П. Тугульдурова (разделы 2, 3, 7)
30.09.2020
подпись, дата

лаборант

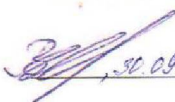
 Д.А. Кургачёв (разделы 1, 2)
30.09.2020

нормоконтролёр


30.09.2020 М.Д. Попова
подпись, дата

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет» (НИ ТГУ)

зав. лаб., канд. хим. наук


30.09.2020 В.С. Мальков (основная часть,
закключение)
подпись, дата

ст. науч. сотр., канд. хим. наук


30.09.2020 Н.Ю. Селихова (разделы 4, 5, 6, 9)
подпись, дата

мл. науч. сотр.


30.09.2020 Е.В. Томилова (разделы 4, 9)
подпись, дата

мл. науч. сотр.


30.09.2020 С.И. Горбин (разделы 4, 9)
подпись, дата

мл. науч. сотр.


30.09.2020 О.А. Котельников (раздел 4)
подпись, дата

мл. науч. сотр.

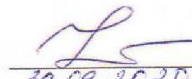

30.09.2020 В.С. Сидельников (разделы 4, 5)
подпись, дата

лаборант


30.09.2020 А.С. Касьянова (разделы 4, 6)
подпись, дата

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

зав. ЦНИЛ, д-р мед. наук


30.09.2020 Е.В. Удут (разделы 7, 8)
подпись, дата

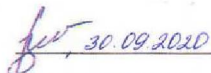
рук. ЦДИ ЦНИЛ, канд. биол. наук


30.09.2020 В.В. Иванов (разделы 7, 8, 14)
подпись, дата

ст. науч. сотр. ЦДИ ЦНИЛ,
канд. биол. наук


30.09.2020 О.А. Кайдаш (разделы 7, 8, 14)
подпись, дата

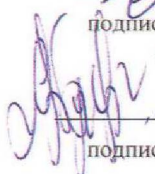
зав. лаб. фармацевтической
технологии, канд. фарм. наук


30.09.2020 В.В. Шейкин (разделы 7, 8, 12)
подпись, дата

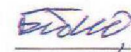
доцент кафедры патологической
анатомии, канд. мед. наук


30.09.2020 И.В. Степанов (разделы 7, 14)
подпись, дата

сотр. ЦДИ ЦНИЛ


30.09.2020 М.В. Буктеров (разделы 7, 8)
подпись, дата

лаб. ЦДИ ЦНИЛ


30.09.2020 Е.Е. Буйко (раздел 8)
подпись, дата

лаб. ЦДИ ЦНИЛ

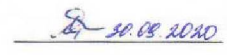

30.09.2020 К.А. Братишко (раздел 8)
подпись, дата

Общество с ограниченной ответственностью «Инжиниринговый химико-технологический центр»
(ООО «ИХТЦ»)

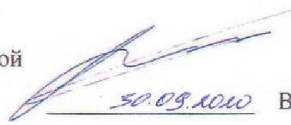
директор по развитию,
канд. хим. наук


30.09.2020 И.Н. Мазов (разделы 12-15)
подпись, дата

нач. отдела предпроектной
подготовки


30.09.2020 Д.М. Решетников (разделы 12-15)
подпись, дата

вед. спец. отдела предпроектной
подготовки


30.09.2020 В.В. Норин (разделы 12-15)
подпись, дата

спец. отдела предпроектной
подготовки


30.09.2020
подпись, дата

Е.А. Ямщикова (разделы 12-15)

спец. 1 кат. отдела предпроектной
подготовки


30.09.2020
подпись, дата

А.В. Вольф (разделы 12-15)

спец. 1 кат. отдела предпроектной
подготовки


30.09.2020
подпись, дата

М.А. Горайнов (разделы 12-15)

ПРИЛОЖЕНИЕ С
(справочное)

**Отчёт об испытаниях N-гидроксикарбоксиметилгликольурилов,
используемых в качестве связующего при производстве твёрдых
лекарственных форм**

ПАКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ОРГАНИКА»

Центральная заводская лаборатория
Россия, 654034, Кемеровская область, г. Новокузнецк,
шоссе Кузнецкое, 3, тел. (3843)-99-42-97, e-mail: czl@organica.su

УТВЕРЖДЕНО:

Директор по развитию

А.А. Лянкус

2023 г.



ОТЧЕТ

сравнение профилей высвобождения лекарственных препаратов
«Венлафаксин Органика таблетки, покрытые пленочной, 75 мг» и
«Венлафаксин Органика таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 37,5 мг»,
имеющие в составе разные связующие вещества

Проверено:
Начальник ЦЗЛ к. х. н.

И.А. Сорокин

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

(справочное)

**Отчёт об испытаниях гликольурила в качестве удобрения
продолжительного действия**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
«ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТНЫХ УДОБРЕНИЙ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЛИОКСАЛЯ (НА ПРИМЕРЕ ГЛИКОЛУРИЛА)»

Руководитель НИР,
директор СибБС ТГУ,
д.б.н.



Т.П.Астафурова

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР,
директор СибБС ТГУ,
д.б.н.



Т.П. Астафурова

Ответственный исполнитель,
зав. лаб. интродукции
сельскохозяйственных растений
СибБС, к.с.-х.н.



С.А. Сучкова

С.н.с., лаб. интродукции
сельскохозяйственных растений
СибБС, к.б.н.



С.И. Михайлова

ПРИЛОЖЕНИЕ У

(справочное)

**Отчёт об испытаниях гликольурила в качестве удобрения
продолжительного действия**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
«ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТНОГО УДОБРЕНИЯ ПРОДЛЕННО-
ГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОКСАЛЯ (НА
ПРИМЕРЕ ГЛИКОЛУРИЛА) В ЛАБОРАТОРНЫХ И ПОЛЕВЫХ УС-
ЛОВИЯХ»

Руководитель НИР,
директор СибБС ТГУ,
д.б.н.



Т.П.Астафурова

Томск – 2011 г

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель НИР,
директор СибБС ТГУ,
д.б.н.



Т.П. Астафурова

Ответственный исполнитель,
зав. лаб. интродукции
сельскохозяйственных растений
СибБС, к.с.-х.н.



С.А. Сучкова

С.н.с., лаб. интродукции
сельскохозяйственных растений
СибБС, к.б.н.



С.И. Михайлова