

На правах рукописи



Ощепков Максим Сергеевич

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ
НОВЫХ ФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ ИНГИБИТОРОВ СОЛЕОТЛОЖЕНИЯ
ДЛЯ ВОДОБОРОТНЫХ СИСТЕМ И УСТАНОВОК ОБРАТНОГО
ОСМОСА**

Специальность: 1.4.8. Химия элементоорганических соединений
(химические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора химических наук

Научный консультант
доктор химических наук,
профессор
Попов Константин Иванович

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	17
Введение	17
1.1. Перспективы использования микрофлюидных устройств в препаративной химии	19
1.1.1. Типы, материалы и конструкции микрожидкостных реакторов.....	20
1.1.2. Применение микрофлюидных устройств в органической химии.....	22
1.1.3. Основные преимущества и перспективы использования	30
1.2. Химические соединения, замедляющие процесс формирования отложений, и их классификация	31
1.3. Флуоресцентные ингибиторы солеотложения: классификация, методы получения и промышленное применение	35
1.3.1. Синтетические подходы к получению ингибиторов солеотложения с флуоресцентными метками.....	37
1.3.1.1. Полимерные ингибиторы солеотложения, содержащие флуоресцентный маркер.....	39
1.3.1.2. Применение радикальной сополимеризации для введения флуорофора в структуру полимера	40
1.3.1.3. Поликонденсация как метод введения флуоресцентного маркера в состав полимера	47
1.3.1.4. Фосфорсодержащие флуоресцентные ингибиторы солеотложения.....	48
1.3.2 Прикладные свойства антискалантов с флуоресцентными метками.....	52
1.3.3. Промышленное применение флуоресцентных ингибиторов солеотложения ..	55
1.4. Общепринятые механизмы субстехиометрического ингибирования и свойственные им противоречия	61
1.4.1. Общепринятые механизмы ингибирования	61

1.4.2. Некоторые противоречия и несоответствия между теорией и реальным поведением ингибиторов солеотложения.....	64
Выводы к литературному обзору и постановка задачи.....	70
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ СОЛЕОТЛОЖЕНИЯ	72
2.1. Синтез исходных флуоресцентных мономеров, в том числе с применением микрофлюидных технологий	73
2.2. Синтез и исследование флуоресцентных полимерных ингибиторов солеотложения.....	85
2.3. Разработка и внедрение промышленной технологии получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения на основе акриловой кислоты.....	96
2.4. Синтез и исследование флуоресцентных бисфосфонатов	99
2.5. Флуоресцентное детектирование фосфонатов с использованием материалов на основе криополимеров	119
Заключение	134
ГЛАВА 3. УТОЧНЕНИЕ ТЕОРИИ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ	137
3.1. Исследования с использованием счетчика частиц.....	137
3.2. Применение стандарта для DLS при изучении начала кристаллизации	141
3.3. Применение флуоресцентных ингибиторов для непосредственной визуализации образования отложений	143
3.4. Предполагаемые механизмы ингибирования отложений на основе концепции «нано/микрочастицы».....	154
3.5. Заключение	160
ГЛАВА 4. ОБЛАСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	161
4.1. Промышленная водоподготовка.....	161
4.1.1. Апробация мониторинга флуоресцентных ингибиторов солеотложения на вентиляторной градирне.....	161

4.1.2. Визуализация ингибитора в процессе работы установки обратного осмоса..	163
4.2. Потенциальные области применения в биологии и медицине	164
4.2.1. Визуализация взаимодействия флуоресцентного бисфосфоната с клетками мягких тканей человека в присутствии гидроксиапатита.....	165
4.2.2. Синтез флуоресцентных полилактидных наночастиц для изучения доставки лекарственных препаратов в ткани организма	167
ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	170
5.1. Синтез соединений к разделу 2.1.	172
5.2. Синтез соединений к разделам 2.2 и 2.3	187
5.3. Синтез соединений к разделу 2.4	194
5.4. Синтез соединений к разделу 2.5	203
5.5. Исследования полученных соединений	205
5.6. Экспериментальная часть к главе 3.....	220
5.7. Экспериментальные методы к разделу 4.1	224
5.8. Экспериментальные методы к разделу 4.2	226
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	228
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	230
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	238
Приложение 1	238
Приложение 2	275

ПРИНЯТЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ATMP (НТФ)	Нитрилотриметилфосфовая кислота
DLS (ДЛС)	Метод лазерного динамического светорассеяния
HEDP (ОЭДФ)	Оксиэтилидендифосфовая кислота
HEDP-F	1-Гидроксиэтилиден-1,1-бис-фосфовая кислота со встроенным нафталимидным фрагментом
HMP	Гексаметафосфонат натрия
MAA	Сополимер малеиновой кислоты и акриловой кислоты
MAA-F	Сополимер малеиновой кислоты и акриловой кислоты со встроенным флуоресцентным маркером
PA (PAA)	Полиакриловая кислота
PAA-F	Полиакриловая кислота со встроенным флуоресцентным маркером
PAAS	Полиакрилат натрия
PASP	Полиаспарагиновая кислота
PASP-F	Полиаспарагиновая кислота со встроенным нафталимидным фрагментом
PBTC	Фосфонбутан-1,2,4-трикарбоновая кислота
PESA	Полиэпоксисукцинат натрия
PMA	Полималеиновая кислота
В З М О	Высшая занятая молекулярная орбиталь
Да	Дальтoн – внесистемная единица массы, применяемая для масс молекул, атомов, атомных ядер и элементарных частиц. Атомная единица массы определяется как 1/12 массы свободного покоящегося атома углерода ¹² C, находящегося в основном состоянии
ИДФ	Иминодиметилфосфовая кислота
Н С М О	Низшая свободная молекулярная орбиталь
СЭМ	Сканирующая электронная микроскопия
Трилон А	Тринатриевая соль нитрилотриуксусной кислоты
Трилон Б	Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Создание современного высокотехнологичного производства предполагает применение наиболее современных ресурсосберегающих решений, позволяющих обеспечить необходимый уровень автоматизации и защиты от внутренних и внешних возмущающих воздействий. Особое место занимает теплоэнергетическая область с объектами водоподготовки. Создание современных отечественных реагентов для стабилизации водно-химического режима, в частности, ингибиторов солеотложения, особенно полимерных, обеспечивающих автоматизацию и контроль производственного процесса, является актуальной задачей. При этом ключевым параметром эффективности таких полимеров является их молекулярная масса, а прорывным технологическим решением её оптимизации представляется микрофлюидика, до настоящего времени для этих целей не применявшаяся.

Большой интерес к микрофлюидным технологиям в области органической химии обусловлен рядом преимуществ по сравнению с другими известными подходами: использование малого количества реагентов, что особенно актуально для соединений с высокой токсичностью и опасностью взрыва, эффективное управление скоростью реакций и условиями их протекания благодаря хорошо организованным процессам массо- и теплообмена (экзотермические реакции в микрореакторах протекают безопасно благодаря высокому отношению площади поверхности к объему и быстрой теплопередаче); осуществление синтеза веществ, чувствительных к воздуху и влаге [1–4]. Кроме того, поиск оптимальных условий для достижения максимальной конверсии, повышения селективности и чистоты соединений осуществляется за более короткий период времени. Микрофлюидика как метод получения веществ предусматривает масштабирование процессов путем создания параллельной сети однотипных процессов (количественное увеличение микропотоков), что позволяет переносить лабораторные разработки на производственные площадки, минуя процесс поэтапного масштабирования [2, 5].

Несмотря на то, что микрофлюидные технологии имеют большое количество преимуществ в отношении широкого спектра химических процессов, для реакций, которые не лимитируются скоростью теплопередачи или массопереноса, эти преимущества становятся менее очевидными или практически отсутствуют. В то же

время микрофлюидные технологии не предусмотрены для таких процессов, как дистилляция, центрифугирование и разделение фаз. Кроме того существует проблема закупорки капилляров твердыми реагентами. Серьезным препятствием к внедрению в производственный процесс микрофлюидных технологий является предвзятость по сравнению с классическими подходами [6, 7].

Актуальность научных исследований по разработке и применению микрофлюидных технологий в области органического синтеза, а также их прикладная значимость подтверждаются ежегодно растущим числом научных публикаций и патентов (Рисунок 1). С использованием специализированной базы данных SciFinder® от Chemical Abstract Service, которая является наиболее полным и надежным источником химической информации, в первом квартале 2021 года был проведен анализ по ключевому запросу «continuous flow microfluidics» (микрофлюидика с непрерывным потоком) и применение фильтра «органический синтез» (organic synthesis).

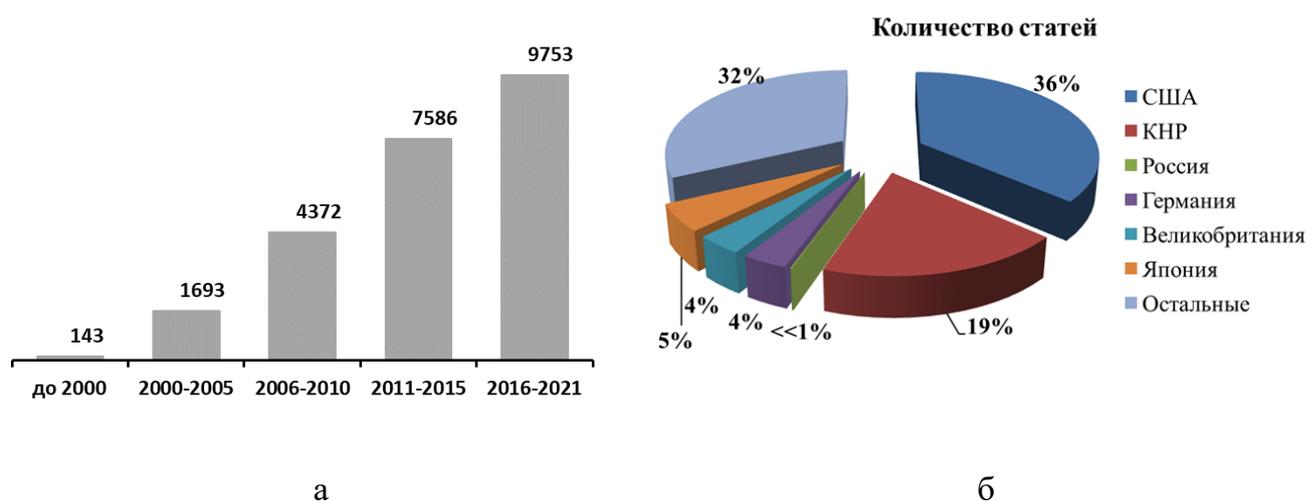


Рисунок 1 – Рост числа публикаций по тематике работы – (а) и распределение по странам – (б) (данные SciFinder® за первый квартал 2021 года)

Согласно статистическим данным только за 2016-2021 годы было опубликовано порядка 10000 статей, посвященных получению и применению микрофлюидных систем, из которых 32% приходится на США, еще 19% – на Китай, а на Россию – лишь менее 1%. Последний факт вызывает сожаление, поскольку работы в этом направлении были начаты сотрудниками МГУ еще около 30 лет назад, когда мицеллы, образованные тройной системой вода-ПАВ-органический растворитель, были использованы в качестве матричных микрореакторов для конструирования супрамолекулярных комплексов белков.

Важной и перспективной областью применения микрофлюидики является производство ингибиторов солеотложений. Осаждение минеральных солей на поверхностях технологического оборудования представляют серьёзную инженерную проблему в системах водопользования таких отраслей промышленности, как теплоэнергетика, нефтедобыча и нефтепереработка, металлургия и др., а также при обессоливании морской воды и обработке производственных сточных вод с применением мембранных технологий, в том числе – обратного осмоса, и в работе испарительных установок. В целом только по тепловой энергетике нашей страны потери за счет недовыработки электроэнергии составляют около 30 млрд рублей в год.

Общепризнанным и наиболее эффективным средством борьбы с процессом солеотложения в различных системах водопользования как в России, так и за рубежом является применение ингибиторов. Разработан и промышленно выпускается широкий ассортимент этих реагентов. В настоящее время его основу составляют производные фосфоновых кислот и различные модификации поликарбоксилатов (полиакрилаты, поликарбоксисульфонаты). Однако для полимерных антискалантов существует проблема аналитического контроля содержания ингибиторов на различных объектах теплоэнергетики (системы охлаждения, испарительные установки, системы теплоснабжения) и нефтедобывающего комплекса. Для фосфонатов эта проблема стоит не столь остро, однако существующие методы контроля не позволяют автоматизировать этот процесс и осуществлять мониторинг в режиме реального времени.

Наиболее перспективным решением представляется флуоресцентный метод контроля, который предполагает «встраивание» флуоресцентной метки непосредственно в структуру полимерного ингибитора и его мониторинг в режиме «on-line» (реального времени). Актуальность этого подхода подтверждается непрерывно увеличивающимся числом публикаций по флуоресцентным полиакрилатам. Однако, аналогичный подход перспективен и для организации автоматизированного контроля фосфонатов.

Актуальность научных исследований по разработке и применению ингибиторов солеотложения, а также их прикладная значимость подтверждаются ежегодно растущим числом научных публикаций и патентов в базе данных SciFinder[®], обращение 2021 года (Рисунок 2). По ключевым запросам: «scale inhibitors» (*ингибиторы солеотложения*) выявлено 13412 источников и «fluorescent scale inhibitors» (*флуоресцентные ингибиторы солеотложения*) – выявлено 7971 источника. Стоит отметить, что первое упоминание по

«обычным» ингибиторам солеотложения датируется 1930 г., а по флуоресцентным – 1982 г., поэтому для удобства сравнения данные по числу публикаций для ингибиторов без флуоресцентной метки приведены с 1982 г.

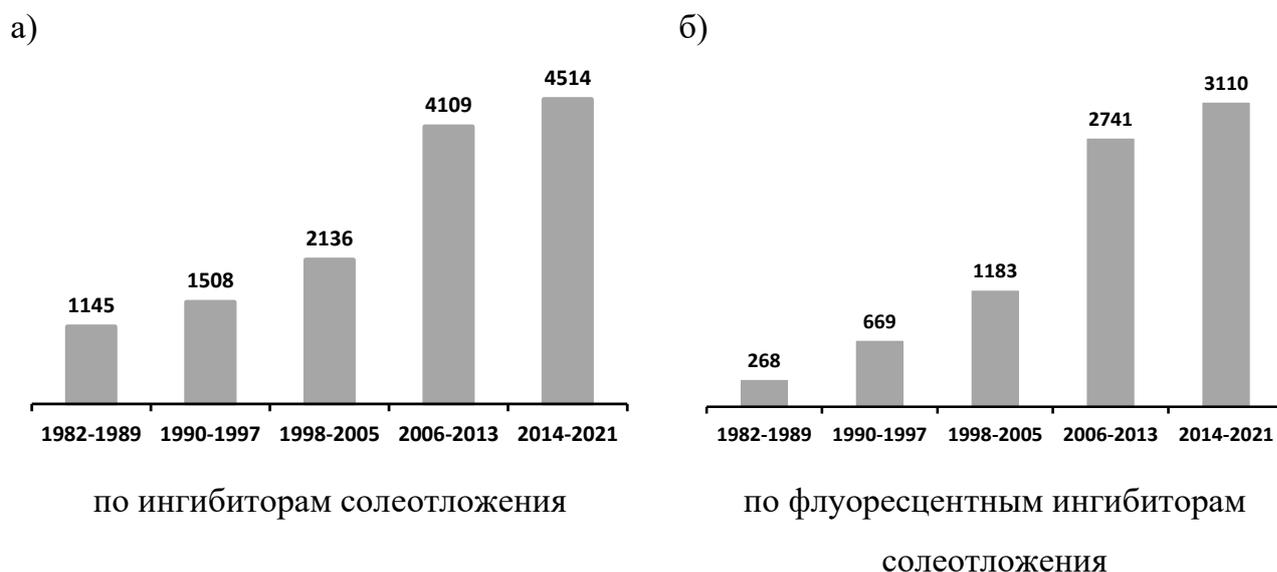


Рисунок 2 – Рост числа публикаций (данные SciFinder® за 2021 год)

Исследованиями в области ингибиторов солеотложения занимаются ученые как в России, так и за рубежом: в КНР, США, Японии, Израиле, Франции, Саудовской Аравии, Греции, Италии и других странах. Среди зарубежных ученых ведущими являются профессора: Ли Хешенг (College of Chemical Engineering Beijing University of Chemical Technology, КНР); Микио Ватанабе (Shin Etsu Chemical Co. Ltd, Япония); Амжад Захид (Walsh University, США); Константинос Д. Демадис (University of Crete, Греция); Давид Хассон (Technion Israel Institute of Technology, Израиль); Али Ашраф (King Fahd University of Petroleum & Minerals, Саудовская Аравия) и др., а в России: Дрикер Б.Н. (Уральский Государственный Лесотехнический Университет, Екатеринбург); Балабан-Ирменин Ю.В. (Всероссийский теплотехнический институт); Первов А.Г. (Московский Государственный Строительный Университет, Москва); Чаусов Ф.Ф. (Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН, Ижевск).

Вместе с тем, необходимо отметить, что современная теория действия фосфоновых и полимерных ингибиторов солеотложений имеет на данном этапе немало пробелов и нуждается в уточнении. Визуализация локализации ингибитора в процессе формирования карбонатных и сульфатных отложений за счёт встраивания в его молекулу флуоресцентной метки открывает новые возможности решения и этой задачи. Вместе с

тем, флуоресцентные бисфосфонаты представляют интерес для медицины в качестве сенсоров кальцификации мягких тканей человека.

В настоящее время отечественные полимерные флуоресцентные ингибиторы в России не производятся, а фосфорсодержащие флуоресцентные ингибиторы отсутствуют как в России, так и за рубежом. Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена необходимостью создания новых отечественных ингибиторов со встроенными флуоресцентными метками, новых методов контроля концентрации ингибиторов солеотложения в режиме реального времени и уточнения теории действия ингибиторов.

Данная тематика соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации: «Рациональное природопользование», «Энергоэффективность, энергосбережение, ядерная энергетика», и поддержана Правительством РФ в рамках ФЦП, серии грантов РФФИ и Российского научного фонда (РНФ), выполнявшихся при участии или под руководством диссертанта: ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы», соглашение о предоставлении субсидии: № 14.582.21.0007, тема: «Разработка и исследование новых комплексных реагентов, ингибирующих процессы коррозии, солеотложения и биообрастания в теплообменных системах с целью повышения эффективности использования тепловой энергии на предприятиях нефтехимической, металлургической, химической промышленности и ЖКХ»; Проект РФФИ 17-08-00061 «Исследование механизмов действия ингибиторов карбонатных и сульфатных отложений в водооборотных системах и установках обратного осмоса, и разработка теоретических основ тестирования и селекции ингибиторов»; РНФ 19-79-10220 «Совершенствование технологий опреснения воды и теории ингибирования образования минеральных отложений на мембранах обратного осмоса на основе нового подхода – визуализации ингибиторов путём введения в их молекулы флуоресцентных фрагментов». Разработка методов синтеза флуоресцентных бисфосфонатов удостоена молодежного гранта РФФИ (№ 18-33-00303 мол_а): «Разработка новых флуоресцентных бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимидов в качестве потенциальных кандидатов на роль диагностических и лекарственных препаратов нового поколения».

Цель работы: разработка технологии получения нового поколения флуоресцентных ингибиторов солеотложений, уточнение на их основе теории действия ингибиторов с помощью флуоресцентной визуализации, и совершенствование на базе этих фундаментальных знаний практики применения ингибиторов в технологиях циркуляционных теплообменных систем, опреснения и деминерализации морских, артезианских вод.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

- разработка методов получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения двух видов: флуоресцентных α -гидроксисифосфонатов и флуоресцентных полимеров на основе акриловой кислоты;
- разработка и оптимизация методов получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения с применением микрофлюидных технологий;
- изучение оптических свойств и ингибирующей способности синтезированных ингибиторов в условиях лабораторных, стендовых и опытно-промышленных испытаний;
- создание флуоресцентных сенсорных материалов для контроля содержания фосфорсодержащих ингибиторов солеотложения в водных средах;
- визуализация флуоресцентных ингибиторов в модельных системах «пересыщенный раствор малорастворимой соли» в статических условиях и «концентрат малорастворимой соли – мембрана» в процессе работы установки обратного осмоса;
- уточнение на основе полученных сведений теории действия ингибиторов минеральных отложений.

Научная новизна результатов

В работе решена важная научно-прикладная проблема – создания на оптической платформе 1,8-нафталимида химических соединений для автоматизированного *on-line* контроля содержания ингибиторов солеотложения на объектах водоподготовки, основанных на флуоресцентном контроле их концентрации.

Впервые продемонстрировано, что применение условий синтеза в микропотоке по сравнению с классическими условиями (в колбе) является целесообразным для реакций хлорирования, N-ацилирования протекающих с большой скоростью на примере многостадийного синтеза новых флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида. Установлено, что оптические свойства 4-алкоксипроизводных 1,8-нафталимида

практически не зависят от содержания катионов: кальция, магния, железа (III), меди (II), цинка, в концентрациях, допустимых для водооборотных систем, а линейная зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации ингибитора позволяет осуществлять контроль его содержания в режиме реального времени.

Разработаны и реализованы два различных и ранее не описанных подхода к синтезу серии новых флуоресцентных бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимида. Показана возможность N-ацилирования аминокислот. Проведено исследование их ингибирующей эффективности и оптических свойств.

Впервые в мировой практике в условиях микропотока получен флуоресцентный полимерный ингибитор солеотложения. Проведенная оптимизация метода синтеза полимерного ингибитора в проточном микрореакторе позволила избежать перегрева реакционной массы, что привело к увеличению выхода целевого продукта. Предложенная оптимизация также позволила достичь узкого диапазона распределения молекулярных масс флуоресцентно-меченого полиакрилата при уменьшенном содержании гипофосфита натрия.

Предложен принципиально новый подход для контроля концентрации фосфорсодержащих ингибиторов солеотложения (органодифосфонатов и пиродифосфонатов), основанный на новых флуоресцентных сенсорных материалах.

Впервые осуществлена визуализация ингибитора в процессе выделения малорастворимых солей – гипса, кальцита и барита – в статических условиях и в динамических условиях образования отложений на мембранах обратного осмоса с применением флуоресцентного бисфосфоната и флуоресцентного полимера, что позволило существенно продвинуться в понимании механизмов формирования отложений и в разработке стратегий борьбы с ними.

Показано, что при формировании зародышей кристаллов солеотложений доминирующим, вопреки современным представлениям, является не механизм спонтанной гомогенной ассоциации ионов кальция/бария и сульфата, а гетерогенный механизм сорбции этих ионов на частицах «нанопыли». Соответственно, ингибитор блокирует не зародыш кристалла гипса/барита, а поверхность посторонних нано- и микрочастиц.

Показано, что ранее не использованные для изучения данной проблемы современные физико-химические методы анализа, такие как лазерное динамическое

светорассеяние, прямое использование счетчика частиц в жидкой фазе, а также флуоресцентная визуализация распределения ингибитора солеотложения в рабочей системе позволяют приблизиться к пониманию реальных механизмов процесса ингибирования.

Оригинальность разработок подтверждена четырьмя патентами (+ 1 заявка) на изобретения РФ, а их востребованность – двумя Актами внедрения результатов работы (на производственной площадке АО «ЭКОС-1» Приложения 1, 2) и высокой цитируемостью публикаций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования дополняют имеющиеся фундаментальные знания о природе взаимодействия в системах «пересыщенный раствор – ингибитор» и «рассол-ингибитор-мембрана» в процессе обратного осмоса. Это, в свою очередь, позволит выработать рекомендации по оптимизации природы ингибитора, его дозировок в водооборотных системах на объектах теплоэнергетики и в процессах деминерализации и обессоливания морских и артезианских вод для важного в практическом отношении случая минеральных отложений на поверхности мембран.

Результаты проведенного исследования вносят значительный вклад в работу по поиску и оптимизации методов синтеза флуоресцентных маркеров и полимерных ингибиторов солеотложений с применением микрофлюидных технологий.

Получение новых ингибиторов солеотложения также является актуальной задачей для создания современных энергоэффективных технологий. Предложенный в работе флуоресцентный ингибитор солеотложения с высокой ингибирующей эффективностью и возможностью *on-line* мониторинга содержания ингибиторов в производственных условиях на объектах теплоэнергетики создан на основе акриловой кислоты экологически безопасным способом, и может быть использован в качестве доступной альтернативы для дорогостоящих и гораздо менее экологичных европейских и американских аналогов.

Совместно с сотрудниками АО НЦ «Малотоннажная химия» и АО «ЭКОС-1» разработана и внедрена технология получения полимерных ингибиторов солеотложения на основе акриловой кислоты и сополимера акриловой и моноэфира фумаровой кислот, содержащих флуоресцентную метку. Проведены стендовые и опытно-промышленные испытания флуоресцентного полимерного ингибитора солеотложения на узле водоподготовки АО «ЭКОС-1» (г. Старая Купавна). Результаты испытаний показали

высокую ингибирующую эффективность и оптическую стабильность в реальных условиях, что подтверждено актом промышленных испытаний. Продемонстрирована их применимость для мониторинга содержания ингибиторов в производственных условиях на объектах теплоэнергетики.

Методы исследования. Представленные в работе результаты получены с использованием современных физико-химических методов: ЯМР-, УФ- спектроскопии, лазерного динамического светорассеяния (ДЛС), масс-спектрометрии высокого разрешения и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS), флуоресцентной спектрофотометрии, электронной сканирующей (СЭМ) и флуоресцентной микроскопии, а также счётчика частиц в жидкой фазе.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием современных сертифицированных и поверенных приборов для определения структуры и чистоты полученных соединений. Результаты исследования интерпретировались на основании статистически обработанных данных, что обеспечило достоверность количественных оценок и исключило субъективность заключений.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов. Выбор направления диссертационного исследования, определение цели и задач, формирование плана, обсуждение результатов, формулирование выводов проводилось совместно с научным консультантом. В диссертационной работе представлены, обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором проведен обзор и анализ данных литературы, выполнен химический эксперимент, осуществлена интерпретация, описание, систематизация результатов, обработаны и обобщены результаты опытных испытаний, оформлены научные статьи и заявки на патенты.

Автор выражает особую благодарность д.х.н. Коваленко Л.В., к.х.н. Ткаченко С. В. (ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева), к.т.н. Дикаревой Ю.М., к.х.н. Редчуку А. С., к.х.н. Камагурову С.Д., Трухиной М.В., Удовенко А.В., Удовенко В.А. (АО «ЭКОС-1»), к.х.н. Ощепкову А.С., д.х.н. Катаеву Е.А (Technische Universität Chemnitzdisabled, Хемниц, Германия), к.ф.-м.н. Рябовой А. В. (ИОФ РАН), к.х.н. Акимову М. Г. (ИБХ РАН), д.б.н. Павловой Г. В. (ИБГ РАН), к.ф.-м.н. Привалову В. И. (ИОНХ РАН), д.х.н. Кочеткову К.А., д.х.н. Лозинскому В.И., д.х.н. Благодатских И. В. (ИНЭОС РАН), к.т.н. Гусевой О. В., Рудаковой Г. Я., Головесову В. А. (ООО НПФ «ТРАВЕРС»), Назарову Д. Г. (ООО «ЭМЕК

Россия)), а также всему коллективу отдела прикладных технологий АО НЦ «Малотоннажная химия» за участие в постановке экспериментов и обсуждении полученных результатов на разных этапах работы.

Положения научно-квалификационной работы, выносимые на защиту:

- методы получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения на основе бисфосфонатов и на основе полиакриловой кислоты, в том числе – с применением микрофлюидных технологий;
- массив данных о свойствах синтезированных флуоресцентных ингибиторов солеотложения;
- метод получения флуоресцентного сенсорного материала для контроля концентрации фосфорсодержащих ингибиторов солеотложения (органофосфонатов и пирофосфатов);
- первые в мире данные по визуализации ингибиторов в процессе формирования отложений гипса и кальцита, позволяющие пересмотреть современную теорию ингибирования;
- уточненная теория действия ингибиторов солеотложения в объеме водной фазы.

Публикации. Основные результаты диссертации изложены в 51 печатной работе: 22 статьях в научных журналах, включенных в перечень ВАК, 7 из которых опубликованы в журналах уровня Q1, а 21 индексируются в системе SCOPUS и WOS, 4 патентах и в 20 тезисах докладов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на 14-ой международной выставке: Desalination for the Environment: Clean Water and Energy (Rome, Italy 2016), «Аналитика Экспо 2016» (Москва, 2016); 11-ой научно-практической конференции: «Молодежные научно-инновационные проекты Московской области» (Реутов, 2016); Молодежных конференциях ИОХ РАН (Москва, 2019), международных молодежных научных форумах «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2017-2020); Научно-практических конференциях «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования» в рамках Международной выставки «Химия» (ЦВК «Экспоцентр», Москва, 2017, 2019); 8th European Chemistry Congress (Paris, France, 2018); Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань, 2018). International exhibition «АСHEMA-2018» (Frankfurt am Main, Germany, 2018); XVI Международной конференции

«Спектроскопия координационных соединений» (Краснодар, 2019); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 2019), II Научно-практический семинар «Люминесценция и ее применение в народном хозяйстве» (Москва, 2020); «Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020» (Москва, 2020); International exhibition and conference «CORROSION 2021» (Salt Lake City, USA, 2021).

Согласно данным РИНЦ и SciFinder публикации по теме диссертации также прошли апробацию. Они неоднократно процитированы независимыми группами исследователей, работающими в области ингибирования солеотложений в России и за рубежом: проф. N. Jha (University of Manitoba, Канада); проф. W.Zhu (China University of Geosciences, Beijing, КНР); проф. M.E.A. Ali (Desert Research Center, Cairo, Египет); проф. S.M.Zubair (King Fahd University of Petroleum & Minerals, Dharam, Саудовская Аравия); проф. Malcolm A. Kelland (University of Stavanger Stavanger, Норвегия); проф. R.D.C.Balaban (Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Бразилия); проф. X.Q.Zhang (Nanjing Normal University, КНР); проф. Z.Syrgannis (University of Trieste, Италия); проф. M.A. Al-Ghouti (Quatar University, Катар); проф. T.D.Rathnaweera (Monash University, Австралия); проф. Liane G.Benning (University of Leeds, Великобритания); проф. Mazumder, M. A. J. (King Fahd University of Petroleum & Minerals, Dharam, Саудовская Аравия); проф. А.Г. Первовым (МГСУ, Москва).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 277 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы из 363 ссылок, работа содержит 26 таблиц, 131 рисунок и 2 приложения.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Введение

В последнее время на промышленных предприятиях для автоматизации процессов все больше внедряют различные датчики и сенсоры, основанные на оптоволоконных технологиях. Среди них особое место занимают приборы, работающие на флуоресцентном аналитическом сигнале [8]. В то же время создание флуоресцентных маркеров или сенсоров является сложной синтетической задачей, для решения которой требуются современные подходы органической химии, среди которых заметно выделяются микрожидкостные технологии как средство для достижения оптимальных характеристик проведения химических реакций и эффективного получения требуемого продукта.

В последние десятилетия существенный прогресс в научных исследованиях связан с уменьшением размеров многочисленных лабораторных и диагностических устройств и улучшением их технологических характеристик. В основе некоторых из этих достижений лежит микрофлюидика. Эта междисциплинарная область исследований возникла в начале 80-х годов XX века на пересечении физики, химии, биологии и микротехники. Микрофлюидные системы или устройства, которые оперирует небольшим количеством жидкости (нано/микролитровыми объемами), используя каналы с размерами десятки-сотни микрон, уже нашли широкое применение в самых разных областях: от прикладной кристаллографии (рост кристаллов белков) до био- [9] и фармацевтического анализа [10], клеточной биологии [11], скрининга клеток и наркотических веществ [12], производства наночастиц для доставки лекарственных средств [13, 14], экологии [15] и т.д. Согласно статистическим данным только за 2016-2021 годы было опубликовано порядка 10000 статей, посвященных получению и применению микрофлюидных систем, из которых 32% приходится на США, еще 19% – на Китай, а на Россию всего лишь менее 1%. Это вызывает сожаление, поскольку работы по микрофлюидике были начаты сотрудниками МГУ им. М.В. Ломоносова еще около 30 лет назад, когда мицеллы, образованные тройной системой вода-ПАВ-органический растворитель, были использованы в качестве матричных микрореакторов для конструирования супрамолекулярных комплексов белков [16].

В первом разделе обзора обобщены современные данные об особенностях применения микрофлюидных систем в органическом синтезе. В последнее десятилетие заметно выделяются микрожидкостные технологии как средства для достижения

оптимальных характеристик проведения химических реакций и эффективного получения целевого продукта. Преимущества и недостатки данной технологии рассмотрены на примерах использования в препаративных реакциях нуклеофильного ароматического замещения, ацилирования, галоидирования, также описаны перспективы их дальнейшего развития и применения.

Микрофлюидные технологии до настоящего времени не применялись для решения проблем синтеза реагентов для стабилизационной водоподготовки. Между тем, образование отложений минеральных солей на поверхностях оборудования представляет серьезную инженерную проблему во многих отраслях промышленности (в теплоэнергетике, при нефтедобыче, при обессоливании морской воды и сточных вод методом обратного осмоса, при работе испарительных установок и др.) [17–19].

Общепризнанным и наиболее эффективным способом борьбы с процессом солеотложения в различных системах водопользования как в России, так и за рубежом является применение ингибиторов. Разработан и промышленно выпускается широкий ассортимент этих реагентов. В настоящее время его основу составляют производные фосфоновых кислот и различные модификации поликарбоксилатов (полиакрилаты, поликарбоксисульфонаты) [17]. Объем мирового рынка ингибиторов в стоимостном отношении составляет 4-5 млрд дол. США, а в натуральном выражении – сотни тысяч тонн в год [20].

Ассортимент ингибиторов солеотложения непрерывно расширяется, продолжают интенсивные поиски новых составов ингибиторов, в частности биоразлагаемых. Особое место занимают флуоресцентные ингибиторы солеотложения благодаря технологии, основанной на их применении, которая позволяет поддерживать оптимальный воднохимический режим в реальном времени.

Во второй части представлены синтетические подходы к получению флуоресцентных ингибиторов солеотложения, а также приведены основные классы используемых флуоресцентных красителей.

В последнем разделе обзора критически рассмотрены основные представления о механизмах действия ингибиторов солеотложения. Несмотря на то, что теория действия ингибиторов сформировалась во второй половине XX в. и с некоторыми уточнениями существует до настоящего времени, в последние годы классические представления о

механизме действия ингибиторов все больше подвергаются критике специалистов, занимающихся данной проблемой.

1.1. Перспективы использования микрофлюидных устройств в препаративной химии

Содержание раздела частично опубликовано в обзорах [21, 22].

Большой интерес органической химии к данной области объясняется рядом преимуществ микрофлюидики по отношению к другим известным технологиям: использование малых объемов реагентов, что особенно важно для соединений с высокой токсичностью и взрывоопасностью [23], значительное снижение затрат реагентов [24], обеспечение эффективного тепло- и массообмена, контроль кинетики реакций и условий их протекания [25, 26], возможность выделения веществ, чувствительных к воздуху и влаге, а также уменьшение количества опасных отходов. Оптимизированные условия проведения реакции сокращают длительность разработки необходимого продукта. Экзотермические реакции в микрореакторах протекают безопасно из-за высокого отношения площади поверхности к объему и ускоренного переноса теплоты. Повышение селективности микрожидкостных реакций исключает нежелательные продукты реакции, приводит к минимизации расхода реагентов. Микрофлюидика, как метод получения фармацевтических субстанций, предусматривает масштабирование процессов путем создания параллельной сети, что позволяет интегрировать использование тех же микрореакторов в промышленном масштабе [27].

Несомненно, технология микрофлюидики может оптимизировать широкий спектр химических процессов, но для реакций, которые не ограничены скоростью теплопередачи или массопереноса, преимущества микрофлюидики становятся менее очевидными или фактически отсутствуют. При этом микрожидкостные технологии не предусмотрены для таких процессов, как дистилляция, центрифугирование и разделение фаз. Для проведения этих операций лучше применять крупномасштабные аппараты, чем интегрировать их с микрофлюидными технологиями [24]. Существует также проблема закупорки капилляров твердыми реагентами [28]. Серьезным препятствием является предвзятое отношение к внедрению этих технологий в производственный процесс по сравнению с привычными приёмами [29].

1.1.1. Типы, материалы и конструкции микрожидкостных реакторов

В настоящее время существует большое количество компаний-производителей микрофлюидных устройств, но все они придерживаются одних и тех же принципов конструирования. Например, на Рисунке 1.1 [30] изображено микрожидкостное устройство, базовым элементом которого является стеклянный или полимерный чип (платформа) с многоуровневой системой каналов (капилляры) с диаметром от десятков до сотен микрон, микрореакторов смесителей, клапанов и насосов. По функциональности данная система сопоставима с целой лабораторией «lab-on-chip» [31], оперирующей с фемто- и пиколитрами жидкостей.

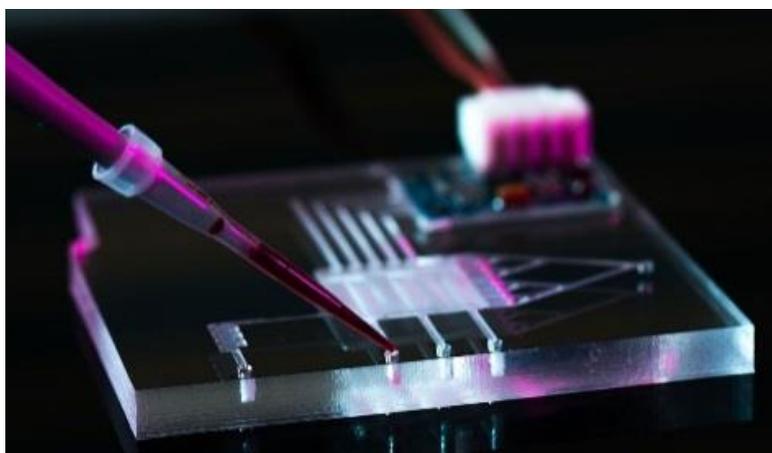


Рисунок 1.1 – Конструкция чипа с микрожидкостным реактором [30]

В зависимости от области применения для изготовления микрожидкостных устройств чаще всего применяются материалы: керамика, сталь, силиконы и фторопласты [32]. Полимерные материалы, такие как термореактивные и перфторированные термопласты, например, перфторалкоксиалканы, имеют такие преимущества, как инертность по отношению к растворителям, способность выдерживать широкий диапазон температур и высокое давление, хорошую светопрозрачность для мониторинга фоточувствительных реакций [33]. Распространенным материалом для изготовления микрофлюидных чипов является термоотверждающийся полидиметилсилоксан, а также полистирол и циклические олефиновые сополимеры [31]. Основные методы изготовления микрофлюидных устройств и их типичная конфигурация в настоящее время хорошо отработаны (Рисунок 1.2) [34].

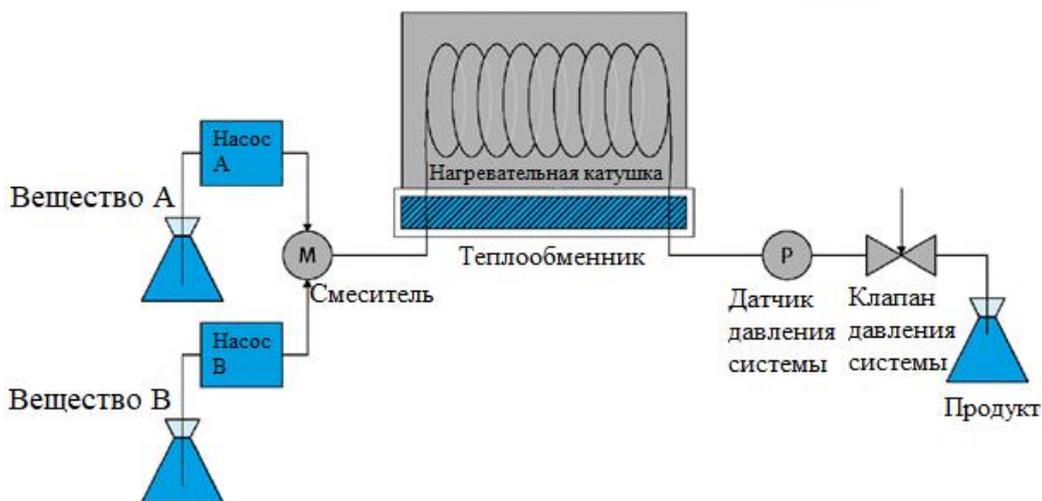


Рисунок 1.2 – Типичная конфигурация проточного реактора с подачей потока под давлением, включающая следующие основные части: резервуары, Т-смеситель, насосы, зону реактора, блоки нагрева или охлаждения и регулятор давления

Главное отличие микрореакторов от обычных емкостных заключается в ламинарности движения потоков жидкостей или газов из-за малых размеров (диаметр канала составляет от 0,05 до 0,5 см), что предопределяет обусловленное диффузией практически идеальное смешение реагентов и исключает образование градиентов концентраций и температуры в объёме и во времени. В микрореакторах может достигаться полное перемешивание за микросекунды вследствие небольшой длины капилляра, резко увеличивающей эффект диффузии и адвекции. Это приводит к увеличению селективности реакции, значительному снижению доли побочных продуктов. Для обеспечения оптимального смешения используются различные варианты конструкций смесителей. К наиболее распространенным относятся пассивные смесители, работающие за счет диффузии, а также активные, использующие внешнюю энергию, например, давление или ультразвук [35]. В первом случае при использовании параллельных ламинарных потоков [36] смешивание реагентов на 95% достигается менее чем за 100 миллисекунд. Удельная поверхность микроструктурных реакторов исчисляется значениями от 10000 до 50000 м²/м³, в то время как у традиционных она достигает в максимуме 100 м²/м³. Поэтому передача теплоты происходит почти мгновенно, обеспечивая эффективный контроль теплообменных процессов и, как следствие, точное регулирование температуры [37].

Вышеперечисленные факторы – площадь контакта, теплообмен, температура, а также возможность безопасного использования высокого давления, определяют кинетику реакций проточных реакторов по сравнению с традиционными объёмными реакторами.

1.1.2. Применение микрофлюидных устройств в органической химии

За последние годы накоплен огромный научно-исследовательский и практический опыт применения микропроточных реакторов в химии и химической технологии. По оценкам экспертов в области органического синтеза до 70% всех химических реакций и процессов предпочтительнее проводить с использованием технологии непрерывного проточного синтеза, поскольку в таком случае достаточно легко поддерживать постоянную температуру, высокую конверсию и безопасность протекания реакций, что особенно важно при реализации процесса в промышленном масштабе.

Так, в реакциях галогенирования ключевым моментом может оказаться применение более дешевых реагентов [38], безопасность процесса [39], сокращение времени проведения реакции [40], возможность проведения фотохимических реакций в капилляре, а также повышение селективности синтеза [41].

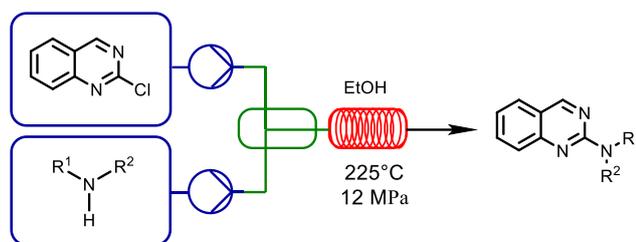
Аналогичных принципов придерживаются и при оптимизации условий протекания таких процессов, как реакции конденсации [42], пептидный синтез [43], реакция Виттига [44], C–C сочетания [45], ацилирование [46], получение пероксидов [47]. С помощью микрожидкостных систем были разработаны новые методы получения лекарственного препарата Ciprofloxazin® [48]. За последние несколько лет микрохимические системы превратились из простых устройств для основных химических превращений в более сложные композиции для эффективного осуществления многостадийного синтеза [49–53]. Вместе с тем, с помощью микрофлюидики облегчается изучение кинетики и достигается понимание основных путей реакций.

Большинство химических превращений контролируются не только кинетикой, но также массо- и теплообменом, зависящими от конструктивных особенностей реакторов синтеза и точек введения реагентов. Вклад таких «медленных» реакций в химическую технологию достаточно существенный, поскольку он включает в себя многие основные химические превращения. В результате интенсификации процессов в микрореакторах время реакции может быть уменьшено на порядок, вследствие чего многие химические превращения переносятся в категорию «быстрых» реакций. К ним относятся, например,

реакции нуклеофильного ароматического замещения, некоторые примеры реализации которых рассмотрены ниже.

Обычно этот тип реакций требует особых условий для их проведения, в числе которых – использование высоких температур и давлений. Проведение таких процессов в микрореакторе открывает возможности для их детального изучения и оптимизации. Наглядным примером служат реакции 2-хлорхинозолина с различными N-нуклеофилами [54]. В указанной работе исследовано нуклеофильное ароматическое замещение 2-хлорохиназолина аминами с использованием «PhoenixFlowReactor»™ и статистического программного обеспечения Design-of-Experiment. Вначале было проведено комплексное варьирование трех параметров – температуры, давления и скорости потока для достижения высоких выходов реакций и предсказаны следующие оптимальные условия её проведения: температура 225°C, давление 12 МПа, скорость потока 0,5 мл/мин (время пребывания – 16 минут). Данные условия применены к таким нуклеофилам, как алифатические амины и анилины. Реакция 2-хлорохиназолина с первичными аминами давала продукты с превосходными выходами, тогда как другие реагенты давали продукты с выходами от умеренных до высоких (Рисунок 1.3).

Структура 1-замещенных бензотриазолов играет ключевую роль в разработке различных соединений с широким спектром биологической активности. Обычно, такие соединения получают N-алкилированием бензотриазолов или [3+2] циклоприсоединением азидов и аринов. Однако эти методы показывают низкую региоселективность. Микрореакторный подход к синтезу 1-замещенных бензотриазолов включает стадию формирования C–N связи между различными замещенными 2-хлорнитробензолами и аминами, давая промежуточные продукты с высокой селективностью и выходами 62-93% за считанные минуты. Далее процесс включает гидрирование нитрогруппы в микрореакторе и образование целевых бензотриазолов в присутствии NaNO₂ и соляной кислоты. Таким образом, разработан эффективный региоспецифический синтез 1-замещенных бензотриазолов из хлорнитробензолов и аминов с помощью последовательного образования C–N связи, гидрирования, диазотирования и циклизации связи C–N в условиях непрерывного потока [55].



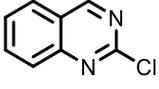
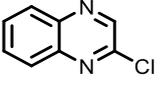
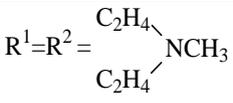
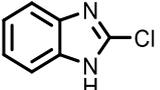
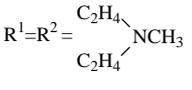
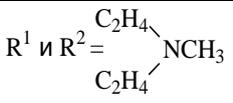
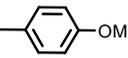
Соеди-	Исходный электрофил	Исходный нуклеофил	Выход, %	Соеди-	Исходный электрофил	Исходный нуклеофил	Выход, %
1		$R^1=H,$ $R^2=CH_2Ph$	97	9		$R^1=H, R^2=CH_2Ph$	42
2		$R^1=H, R^2=Me$	73	10		$R^1=H, R^2=Me$	59
3		$R^1=H, R^2=i-Bu$	92	11		$R^1=R^2=$ 	60
4		$R^1=H,$ $R^2=c-C_6H_{11}$	82	12		$R^1=H,$ $R^2=CH_2Ph$	78
5		$R^1=R^2=$ 	71	13		$R^1=H, R^2=Me$	73
6		$R^1=Me,$ $R^2=CH_2Ph$	68	14		$R^1 \text{ и } R^2=$ 	65
7		$R^1=H, R^2=$ 	63				
8		$R^1=H, R^2=Ph$	39				

Рисунок 1.3 – Реакции 2-хлорохиназолина, хлорхиноксалина и бензимидазола с различными аминами

Условия синтеза в микрожидкостном потоке применимы и для получения различных диарилловых эфиров, важных структурных элементов биологически активных соединений, таких как комбрестатины и синтетические гербициды. Микрореакторный подход к синтезу диарилловых эфиров оказался удобным для подбора условий проведения реакции при использовании минимальных количеств субстрата. Кроме того, наблюдалось значительное сокращение времени реакции, составлявшего десятки минут при температуре 195°C [56].

В обычных реакциях в колбе дихлорпиримидин проявляет низкую реакционную способность в сравнении с его бром- или йодным аналогом. Традиционно реакцию 4,6-дихлор-2,5-диметилпиримидина с 4-метокси-2-метилфенолом проводят после его обработки гидридом натрия (60% суспензия в масле) в ДМФА в течение 5-10 часов. Однако гидрид натрия не может использоваться в микрофлюидном реакторе, поскольку засоряет его. При использовании в качестве основания гидроксида натрия в смеси растворителей ТГФ-Н₂O при температуре 110°C, давлении 4 бара и скорости потока 50 мкл/мин (скорость насосов 25 мкл/мин) выход целевого продукта **15** составил 87%. В этих условиях не наблюдалось засорения чипа стеклянного микрожидкостного реактора или клапана давления системы. Причем реакция протекает региоселективно с образованием только моноизомера (Рисунок 1.4).

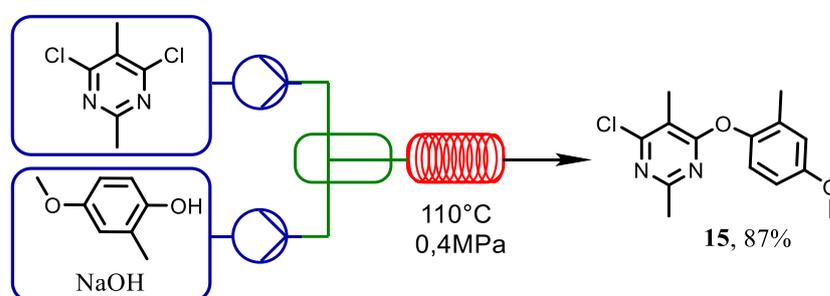


Рисунок 1.4 – Реакция 4,6-дихлор-2,5-диметилпиримидина и 4-метокси-2-метилфенола

Другой распространенный тип реакций, проводимых в микрореакторе – N-ацилирование. Одним из примеров использования такого подхода является получение известного антиконвульсанта диазепама с непрерывным анализом хода реакции методом масс-спектрометрии ESI-MS. В соответствии с этим были подобраны оптимальные условия ацилирования, что привело к синтезу диазепама с высоким выходом в ходе двухступенчатого процесса [57].

Производные 1,3,4-оксадиазола имеют широкий спектр биологической активности, включая антибактериальные и противовирусные свойства. В качестве примера можно привести используемый в терапии ВИЧ-инфекций препарат Ралтегравир. В микрофлюидных условиях различные производные 2,5-замещенных-1,3,4-оксадиазолов получены по реакции Хьюсгена из тетразолов и хлорангидридов при высоком давлении в высокотемпературном режиме (200-220°C, 11-14 бар) с временем пребывания несколько минут. Процесс протекает с высокой эффективностью и выходом более 70% [58].

В работе [59] использована комплексная система в микрореакторе, которая решает проблему оптимизации процесса с помощью комбинации интегрированного оборудования, аналитического и программного обеспечения. Системное программное обеспечение контролирует выбранные пользователем реагенты и операции оборудования (реакторы и сепараторы), анализирует процессы (высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, вибрационная спектроскопия) и проводит оптимизацию. Автоматическая оптимизация представленной в указанной работе (рисунок 1.5) модельной реакции потребовала 12 часов и завершилась получением третичного амина 1-(2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с выходом 94%. С использованием оптимизированных условий проведения реакции получены различные структуры с выходами от 88 до 99%. Синтез девяти соединений (по 10 мг каждого) был произведен всего за 20 минут. Кроме того, поскольку система работает в стационарном режиме, масштабирование реакции происходит легко и быстро [60]. На Рисунке 1.5 показаны соединения, полученные в результате реакции нуклеофильного ароматического замещения.

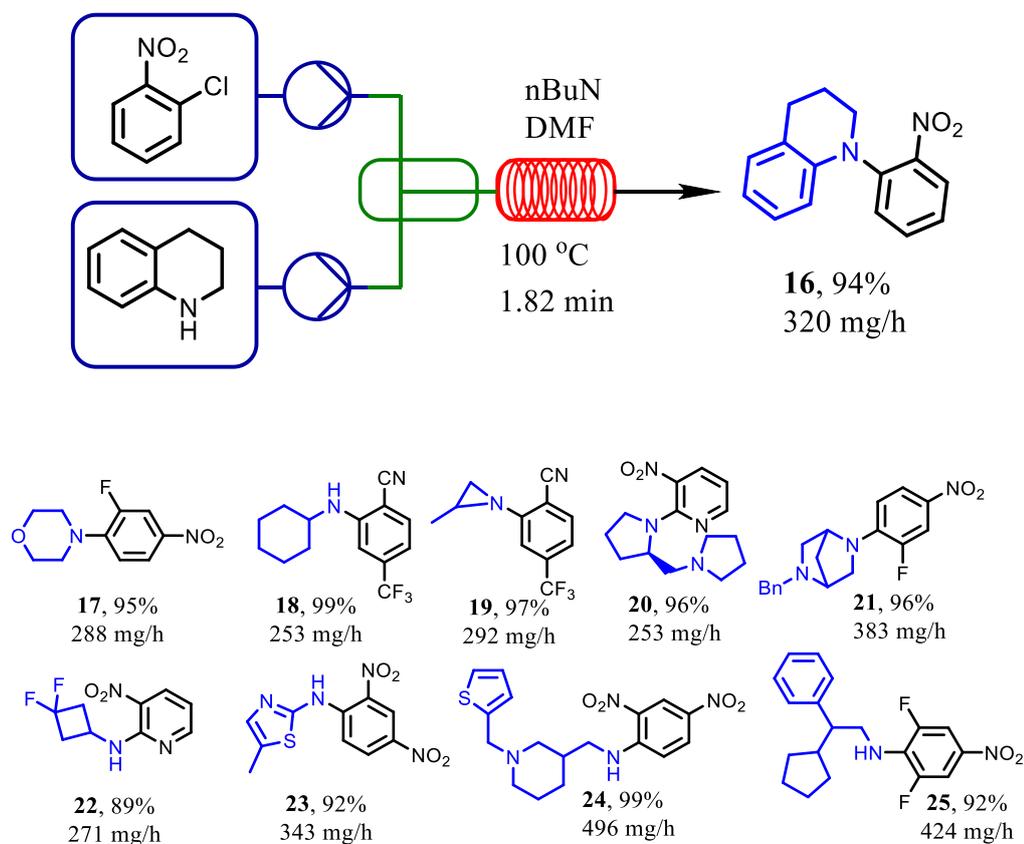


Рисунок 1.5 – Соединения, полученные в результате реакции нуклеофильного ароматического замещения в оптимизированных условиях в микрореакторе

В работе [61] с использованием микрореактора Phoenix при высоких температурах оптимизирован трехстадийный процесс, включающий следующую последовательность реакций: ацилирование свободной аминогруппы, снятие Boc-защиты с другой аминогруппы и ацилирование этой аминогруппы с образованием карбамата (Рисунок 1.6).

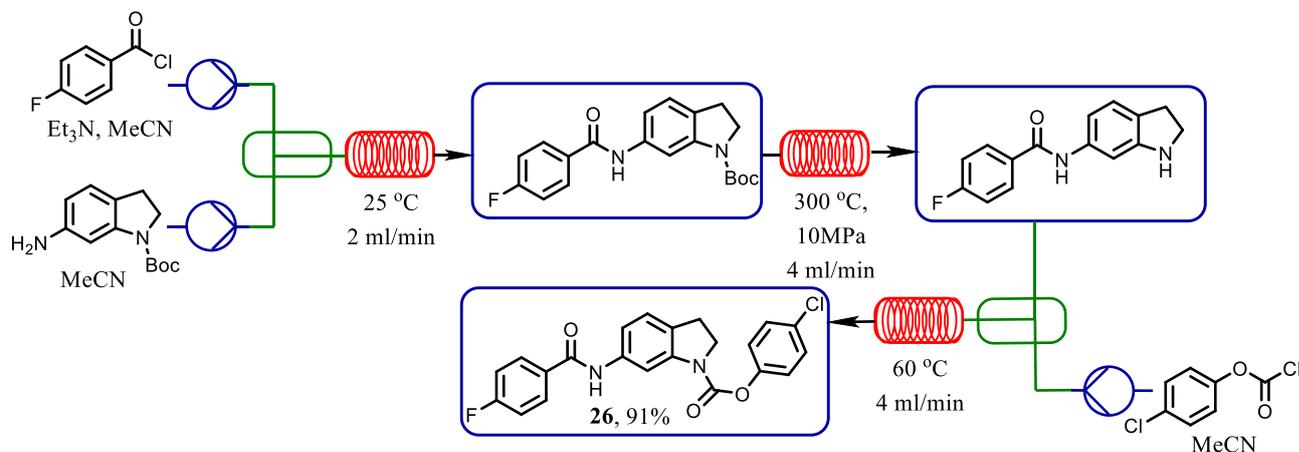


Рисунок 1.6 – Последовательность реакций – ацилирование, снятие Boc-защиты, образование карбамата с использованием высокотемпературного проточного реактора

4-Фторбензоилхлорид вступал в реакцию с монозащищенным диамином с образованием амида. Далее реакционный поток вводился в микрореактор для снятия защиты с индолинового структурного элемента с получением промежуточного соединения. После выхода из реактора Phoenix реакционный раствор смешивали с потоком 4-хлорфенилхлорформиата и нагревали до 60 °C в течение 100 сек. В качестве растворителя использовался ацетонитрил. Для завершения всего синтеза потребовалось около 8 мин, и после концентрирования раствора и очистки целевой продукт **26** получен с выходом 91% (Рисунок 1.6).

Микрореакторный подход успешно применен и для реакции ферментативного стереоселективного расщепления. Так, в работе [62] осуществлено кинетическое расщепление рацемических аминов проведением реакции ацилирования этилацетатом, катализируемой различными иммобилизованными формами липазы В из *Candida antarctica*. Реакции проводились в проточном микрореакторе, температура варьировалась от 0 до 70 °C (Рисунок 1.7).

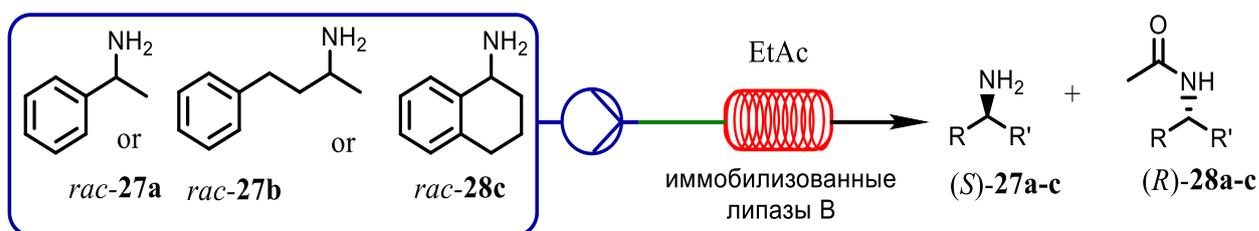


Рисунок 1.7 – Реакция ацилирования этилацетатом, катализируемая различными иммобилизованными формами липазы В

Галогенсодержащие соединения составляют около 20% от активных фармацевтических субстанций и 30% используемых в настоящее время агрохимикатов. Для введения атомов галогена в органические молекулы использование микрожидкостных реакторов является особо эффективным, поскольку они позволяют чётко контролировать проведение реакций с высокореакционными соединениями, к которым относятся галогены и галогеноводороды [52, 63, 64]. Малые размеры канала микрореакторов подавляют формирование точек перегрева и температурных градиентов [65], поэтому высокая селективность реакции и безопасность достигаются даже для очень быстрых экзотермических реакций. Отличные тепловые и массопереносные характеристики микрореакторов позволяют точно контролировать время пребывания промежуточных продуктов. Такие высокоактивные вещества могут генерироваться *in situ* и расходоваться в канале реактора объединением нескольких реагентов в один поток. В результате синтеза, которые ранее были «запрещены» из-за опасности проведения реакций в колбе, стали возможны с применением микрофлюидных технологий [66]. В последние годы вышеупомянутые преимущества микрореакторов позволили начать их применение для многих реакций галогенирования, особенно фторирования и хлорирования, где селективность является важной проблемой [51]. Так, диэтиламиносульфотрифторид (DAST) является широко используемым нуклеофильным фторирующим агентом для спиртов, альдегидов и кетонов в лабораторных условиях. Однако его использование в больших масштабах очень ограничено из-за склонности к детонации при температурах выше 90°C. В условиях непрерывного процесса в микрожидкостном реакторе фторирование действием DAST легко контролируется и становится безопасным процессом [39].

До последнего времени ограничения в использовании микрофлюидики в органическом синтезе, в частности, было связано с недостаточно эффективной

конструкцией микрочипов, приводящей к их засорению и загрязнению с невозможностью очистки микрокапилляров. Однако, недавно была предложена новая конструкция легко собираемого тефлонового микрореактора, которая предполагает возможность его простой разборки для очистки и последующего повторного использования [22, 67]. Эти микрореакторы герметичны и могут быть использованы для широкого диапазона органических синтезов, полностью заменяя использование подхода с аппаратурой Шленка, что позволит в дальнейшем использовать их в разнообразных металлоорганических синтезах с участием органических растворителей в инертной атмосфере.

Колоссальные возможности микрофлюидики открываются также в области хирального анализа. Так, микрофлюидные чипы в сочетании с различными методами обнаружения веществ могут обеспечить новые подходы к синтезу и анализу хиральных лекарственных средств, включая их скрининг, активное тестирование и изучение метаболизма [10]. Энантиомеры рацемических препаратов часто значительно различаются по фармакологической активности, фармакокинетике и токсичности. Новейшие микрофлюидные чипы включают соответствующие аналитические методы для разделения энантиомеров. Так, например, есть устройство *microchip-CE* для экстренного мониторинга и энантиомерного разделения молекул сильнодействующих лекарств [68]. В работе [69] рассмотрены последние достижения в области использования циклодекстринов в качестве хиральных селекторов для препаративного энантиомерного разделения молекул лекарственных средств. Эта публикация демонстрирует перспективы использования данного подхода для масштабирования процесса выделения отдельных энантиомеров хиральных соединений, для изучения метаболизма лекарственных средств, их токсичности и для оценки действия.

С развитием технологий микрореакторов внедряются и методы онлайн-спектроскопического анализа для точного мониторинга промежуточных продуктов быстрой реакции в его объеме. Это дает возможность следить за реакцией *in situ* при использовании метода ЯМР совместно с микрореактором [70]. Подобные установки, совмещенные с методом ЯМР [71], уже эффективно использовались для мониторинга реакции и анализа ограниченных по массе биологических образцов [72]. Подобные микрореакторы нового поколения в будущем позволят более детально изучать кинетику и механизмы большинства органических реакций.

С учетом имеющихся интегрированных систем микрофлюидики, включающих разнообразные аналитические приборы [73, 74] и используемых в самых разных областях, в ближайшее время данная технология позволит *on nonstop* проводить самые сложные многостадийные процессы органических реакций в оптимальных условиях. Тем более, что в связи с качественным скачком техники дозирования, развитие технологии непрерывных реакций в последние годы получило мощный импульс, в результате которого микроструктурированные проточные реакторы стали широко применяться в химических и фармацевтических компаниях Западной Европы и США как в лабораторном, так и в производственном масштабе.

1.1.3. Основные преимущества и перспективы использования

Таким образом, использование микрожидкостных технологий имеет серьёзные перспективы во многих фундаментальных областях исследований, в том числе, и в препаративной химии, тем самым открывая новые направления, которые невозможны с использованием традиционных методов [75]. По оценкам экспертов в области органической химии, большинство химических реакций и процессов предпочтительнее проводить в проточном режиме в микрореакторах, хотя до сих пор их число ограничивается реализацией только наиболее простых схем. Скорость и точность изменения параметров реакций (температура, давление, скорость потока, соотношение реагентов, применение катализаторов и т.д.) делает микрореакторные системы идеальным инструментом для эффективной и быстрой оптимизации условий проведения органических реакций. Микрожидкостные реакторы потребляют гораздо меньшее количество реагентов, чем емкостные аппараты, для сбора того же количества химической информации [24, 76] и позволяют уточнять механизмы ряда реакций. Учитывая возможность проведения взаимодействий при высокой температуре и давлении, капиллярные системы становятся идеальными реакторами для проведения реакций и в сверхкритических условиях. Они перспективны для проведения стереоселективных химических и химико-ферментативных превращений, каталитического асимметрического синтеза, металлоорганических процессов в инертной атмосфере. Помимо безопасности проведения процессов важную роль играет значительное уменьшение количества реагентов. Проведение процессов в непрерывном проточном реакторе минимизирует количество побочных продуктов и позволяет достигать высокой точности масштабирования. Микрофлюидные технологии являются

глобальным решением экологических проблем, в первую очередь связанных с химическими производствами. Полная автоматизация таких систем, сопряжённая с использованием интегрированных аналитических приборов в режиме реального времени, позволяет получать необходимую информацию по оптимальным параметрам сложных многоступенчатых реакций за короткое время [28].

Нет сомнений в том, что микрофлюидные системы будут интенсивно развиваться и в области изучения химических процессов. При этом важно признать необходимость продолжения научных исследований и разработок в области микрофлюидики. Многие аспекты микросистем, описанные выше, могут быть улучшены, так же, как может быть повышена доступность таких устройств и усовершенствован анализ и вывод данных [77]. Сложность при масштабировании и внедрении в производство – это основной недостаток новых схем, но он успешно преодолевается путём реализации синтеза в микроволновом реакторе [78]. При этом автоматизация, стандартизация и увеличение масштабов исследований в будущем будут стимулировать систематический характер научных исследований в данной области [75, 79].

Анализ литературы показывает, что использование микрожидкостных технологий имеет серьёзные перспективы в препаративной органической химии, но данный подход не применялся для получения ингибиторов солеотложения, как фосфорорганических, так и полимерных, несмотря на очевидные преимущества. Для фосфорсодержащих ингибиторов солеотложения очень важным параметром является концентрация остаточных исходных соединений, таких как формальдегид и неорганических фосфатов, вызывающих эвтрофикацию водоемов. Для полимерных – важно достижение узкого молекулярно-массового распределения и отсутствие остаточного мономера. Кроме того, полный многостадийный цикл получения целевого продукта в условиях микропотока в литературе практически не представлен, крайне мало примеров синтеза флуоресцентных маркеров и в частности не представлены производные 1,8-нафталимида.

1.2. Химические соединения, замедляющие процесс формирования отложений, и их классификация

Содержание раздела частично опубликовано в обзорах [80, 81].

Разработка и создание новых ингибиторов интенсивно ведётся, начиная с первой половины XX в. [82] по настоящее время [83–91]. Первоначально это были фосфаты

(НМР, ТРР и др.) [82]. В частности, одно из первых упоминаний о применении реагента Calgon (действующие вещества – сода и триполифосфат натрия) датируется 1955 г. [83]. Затем их потеснили более эффективные и более стабильные во времени производные полиакриловой кислоты (РА и др.) [87] и фосфоновых кислот (АТМР, НЕДР, РВТС) [85, 86] [88] (Рисунок 1.8), а в последние годы интенсивное развитие получили биоразлагаемые реагенты на основе полималеиновой и полиаспарагиновой кислот (PESA, PASP, РМА и др.) [86, 87].

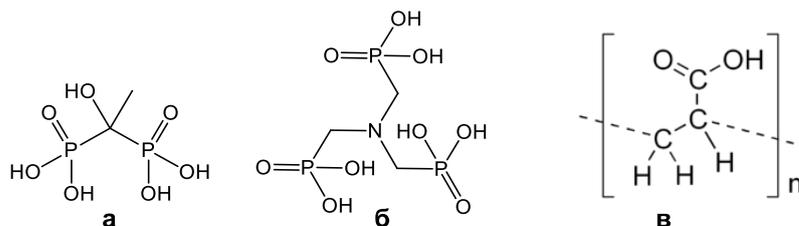


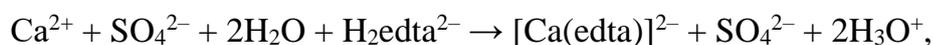
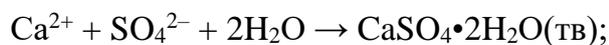
Рисунок 1.8 – Структурные формулы ингибиторов солеотложения: а) ОЭДФ, б) НТФ, в) полиакриловая кислота

Однако, несмотря на более чем полувековой опыт успешного применения ингибиторов, приходится констатировать, что на данный момент у специалистов отсутствует ясное понимание механизмов как формирования самих неорганических отложений (кальцит, арагонит, гипс, барит и т.д.) [92–95], так и действия ингибиторов [96, 97]. Между тем, без понимания сути обоих процессов невозможно разрабатывать оптимальные режимы водоподготовки в теплоэнергетике [92, 99]. Представления о механизмах формирования солеотложений [92–95, 99] и механизмах ингибирования [100–112] развивались параллельно с созданием самих ингибиторов.

Ингиби́торы (лат. *inhibere* – задерживать) – общее название веществ, подавляющих или задерживающих течение физиологических и физико-химических процессов [113]. Применительно к солеотложениям это понятие включает в себя широкий круг веществ, различным образом замедляющих или подавляющих процесс кристаллизации неорганических солей из пересыщенных растворов. По механизму действия ингибиторы солеотложений условно можно классифицировать, разделив на три категории: реагенты стехиометрического, сверхстехиометрического и субстехиометрического воздействия.

Реагенты стехиометрического воздействия вступают в реакцию комплексообразования с катионом малорастворимой соли в мольном соотношении 1:1 с образованием растворимого термодинамически устойчивого комплексного соединения. К этой категории относятся классические комплексоны: этилендиаминтетрауксусная

кислота (ЭДТА, H_4edta), ее динатриевая соль (Трилон Б, $Na_2H_2edta \cdot 2H_2O$), диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПА, H_5dtpa) и их аналоги [84]. Например, равновесие выделения гипса из пересыщенного раствора может быть полностью смещено в сторону образования хорошо растворимого комплекса кальция с ЭДТА $[Ca(edta)]^{2-}$



где H_2edta^{2-} – двухзарядный анион четырехосновной кислоты.

При этом удается обеспечить полное и устойчивое во времени подавление осадкообразования. Следует заметить, что комплексон расходуется необратимо и в больших количествах в соответствии со стехиометрией комплексообразования, поэтому применение ингибиторов данной категории не всегда является экономически целесообразным.

Замедление формирования отложений ингибиторами сверхстехиометрического действия основано на влиянии повышения ионной силы раствора на процесс кристаллизации малорастворимых солей путем введения реагентов. С увеличением ионной силы раствора уменьшаются коэффициенты активности и, в свою очередь, увеличивается растворимость малорастворимой соли [17]. Например, хорошо известно, что $NaCl$ повышает растворимость кальцита и гипса в воде. При этом степень пересыщения снижается, а процесс кристаллизации замедляется. Так, в работе [111] показано, что увеличение содержания соли $NaCl$ в пересыщенном растворе карбоната кальция с 0 до 3,5 масс. % существенно замедляет процесс кристаллизации из-за уменьшения степени пересыщения: период индукции увеличивается в 3 раза с 0,47 до 1,49 мин. При этом сам реагент ($NaCl$) не расходуется и остается в системе в химически неизменном состоянии. Разумеется, применение таких ингибиторов неприемлемо в водооборотных системах, поскольку это, во-первых, экономически невыгодно, а во-вторых, ухудшает экологическую обстановку в этих системах. Но эти негативные явления необходимо учитывать при обессоливании воды методом обратного осмоса, так как солевой фон в этом процессе по мере роста коэффициента концентрирования существенно возрастает.

В настоящее время для борьбы с процессом солеотложения во многих системах водопользования применяются исключительно реагенты субстехиометрического воздействия: полифосфаты, фосфонаты и поликарбоксилаты (Таблица 1.1). Такие

реагенты оказались эффективными при массовых соотношениях ингибитор:малорастворимая соль от 1:100 до 1:1000 и более. Здесь уместно отметить, что ингибиторы этого типа, хотя и вступают с накипеобразующими катионами кальция и магния в реакции комплексообразования, серьезно повлиять на растворимость карбонатных и сульфатных отложений не могут. Эти антискаланты лишь смещают момент выделения осадка на более позднее время [107, 108]. При этом то количество малорастворимой соли, которое накапливается в пересыщенном растворе (превышает произведение растворимости), все равно рано или поздно выделится в виде осадка. Поэтому, задача технолога, работающего с ингибитором этого типа, состоит в его грамотных действиях (подбор реагента, его дозировка, порядок его введения), направленных на то, чтобы осадок отложений не выделялся в течение требуемого периода времени.

Таблица 1.1 – Химические соединения, входящие в состав коммерческих ингибиторов солеотложений

Класс химических соединений	Аббревиатура	Химическое название
Коммерческие реагенты		
Фосфаты	HMP	Гексаметафосфат
	TRP	Триполифосфат
Фосфонаты	HEDP	1-Гидроксипропан-1,1-дифосфоновая кислота
	ATMP	Нитрилтриметиленфосфоновая кислота
	PBTC	2-Фосфонобутан-1,2,4-трикарбоновая кислота
Поликарбоксилаты	PAA	Полиакриловая кислота
	PMA	Полималеиновый ангидрид
	PESA	Полиэпоксиянтарная кислота
	PASP	Полиаспартат
	PA/MA	Сополимер малеинового ангидрида и акриловой кислоты

Снижение скорости процесса осадкообразования позволяет существенно увеличить межпромывочные периоды энергетического оборудования и обеспечить отсутствие отложений в системе на многие месяцы и даже годы. В этом случае применение ингибиторов субстехиометрического воздействия оказывается экономически оправданным и существенно превосходит метод Na-катионирования [91]. Однако, такие ингибиторы, как правило, требуют сервисного обслуживания со стороны поставщика реагента. В настоящее время это стало общемировой практикой, успешно реализуемой

фирмами Nalco (США), Kurita (Япония), «Траверс» (Россия) и др. Более того, современные компьютерные технологии позволяют операторам сервисных центров следить за концентрацией ингибитора на обслуживаемом ими объекте, расположенном в другом городе и даже в другой стране, и своевременно дистанционно корректировать дозировку реагента без привлечения персонала самого объекта.

Вместе с тем, резервы оптимизации процесса ингибирования далеко не исчерпаны, и соответствующие технологии водоподготовки могут быть существенно усовершенствованы при условии более глубокого понимания процессов формирования отложений и механизмов их субстехиометрического ингибирования.

В настоящее время на промышленных объектах водоподготовки стоит проблема контроля концентрации находящегося в водооборотном цикле ингибитора солеотложения. Хорошо себя зарекомендовали для организации экспресс-мониторинга в режиме «реального времени», с возможностью автоматизации, методы оптического контроля, основанные на регистрации изменений спектральных характеристик раствора, среди которых особое место занимает флуоресцентный анализ.

1.3. Флуоресцентные ингибиторы солеотложения: классификация, методы получения и промышленное применение

Содержание раздела частично опубликовано в обзорах [8, 114–116].

Применение ингибиторов образования солей с флуоресцентными метками – относительно новое направление в водоподготовке (Рисунок 1.9) [114, 117]. История этого направления исследований насчитывает не более трех десятилетий. В 1992 году был опубликован первый патент, в котором описан процесс введения флуоресцентного фрагмента в полимерную матрицу антискаланта [118]. За этим новаторским сообщением вскоре последовали многочисленные патенты компаний, активно работающих в этой области [119–124], а также в научные публикации [125–127].

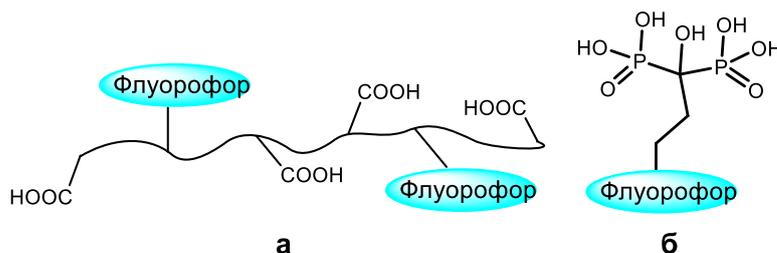


Рисунок 1.9 – Химическая структура антискалантов с флуоресцентными метками: поликарбоксилатов (а) и фосфонатов (б)

Резко возрастающий интерес к флуоресцентным антискалантам в настоящее время связан с высоким спросом на точный мониторинг концентрации ингибиторов солеотложений в различных областях промышленного применения: нефтяная промышленность; установки обратного осмоса; котлы-парогенераторы; теплообменники; выпарные установки и т.д. Действительно, концентрация антискаланта в воде циркулирующей системы обычно изменяется с испарением воды, сорбцией реагентов на поверхностях труб и частицах накипи, а также с периодическим сливом циркулирующей воды с некоторым количеством отложений. Следовательно, необходим точный контроль концентрации полимера в системе, чтобы минимизировать потребление как ингибитора образования отложений, так и воды. Традиционные методы мониторинга полиакрилатов (ПА) и других полимерных антискалантах подразделяются на четыре группы:

1. мониторинг спектрального изменения, вызванного взаимодействием ПА с некоторым комплексом металл-реагент (например, $\text{Fe}^{3+} - \text{SCN}^-$, $\text{Hg}^+ -$ дифенилкарбазид [128, 129]);
2. мониторинг концентрации инертного индикатора, добавленного пропорционально ПА, с помощью потенциометрии или спектрофотометрии (например, Li^+ , K^+ , Br^- , I^- , ион переходного металла, краситель) [130–132];
3. мониторинг интенсивности флуоресценции, излучаемой меткой, ковалентно связанной с ПА [133, 134];
4. мониторинг изменения спектральных характеристик при взаимодействии ПА с хромофорной/флуорофорной системой красителя или по изменению мутности при взаимодействии ПА с катионным ПАВ [135–137].

Каждый из упомянутых выше подходов имеет как достоинства, так и недостатки. Действительно, поглощение света комплексами ПА может быть замаскировано побочными продуктами коррозии (образование комплексов железа и меди), образованием комплексов с водными фоновыми катионами (железо, кальций, магний, медь), а также карбонатом кальция и сульфатом кальция, образованием коллоидов. В то же время инертные маркеры не гарантируют правильной индикации концентрации ПА. Из-за различий в химических свойствах ПА и маркера, последний может обладать различной сорбционной способностью по сравнению с ПА в конкретной системе. Следовательно, маркер может обеспечивать либо завышение, либо занижение истинной концентрации ПА в течение длительного периода времени. Флуоресцентные маркеры с ПА-меткой

считаются гораздо более надежным, хотя и более дорогим решением [135]. Кроме того, существует риск изменения антинакипной способности РА из-за внедрения флуоресцентного фрагмента в состав полимера.

Традиционные методы мониторинга, основанные на спектрометрии УФ – видимой области спектра, потенциометрии и т. д., не предоставляют возможность для проведения так называемых «on-line» измерений как полиакрилатов, так и фосфонатов. В то же время метод, основанный на флуоресцентном отклике, может легко решить проблему контроля концентрации ингибитора солеотложения в режиме реального времени. Измерение флуоресценции в потоке воды можно относительно легко организовать благодаря активному развитию оптоволоконных технологий (Рисунок 1.10).

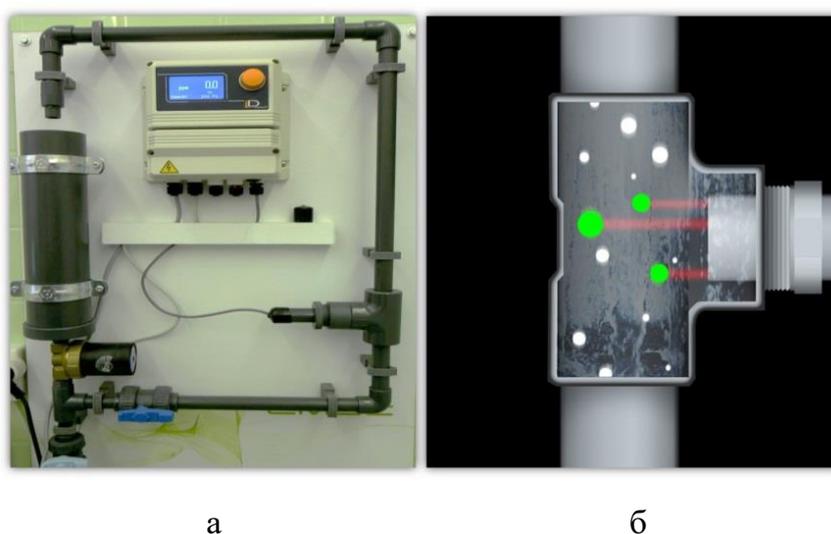


Рисунок 1.10 – Одноканальный проточный спектрофлуориметр (а) и принцип работы датчика (б)

Кроме того, применение данного подхода на различных промышленных объектах водоподготовки может дать ценную информацию для диагностики причин снижения его эффективности. Однако, в первые годы применения флуоресцентных ингибиторов образования солей возникло несколько технических трудностей, ограничивающих возможности их промышленного использования.

1.3.1. Синтетические подходы к получению ингибиторов солеотложения с флуоресцентными метками

Люминесценция – это явление, наблюдаемое для самых разных природных и искусственных объектов, от мелких кристаллов, светодиодов, экранов радаров до

зеленого (или другого цвета) флуоресцентного белка, планктона, грибов, светлячков и т.д. В частности, флуоресцентные молекулы представляют наибольший интерес для научных исследований и практических приложений, поскольку они могут быть легко активированы каким-либо источником света, чаще лазерным светом [138]. Свет – очень удобный рабочий инструмент. Он обеспечивает такие ценные преимущества, как низкий расход энергии, возможность дистанционного управления, обратимость, четкость наблюдения и визуализации. Последнее, вероятно, играет ключевую роль в широком распространении флуоресцентных технологий. Существует довольно много химических структур наиболее известных и ценных флуорофоров. Они принадлежат к следующим основным химическим флуоресцентным ядрам: нафталина, пирена, ксантена, цианина, кумарина, акридина, арилметана, дипиррометена. Разнообразие химических структур обеспечивает возможность охвата электромагнитного спектра от УФ до ИК диапазона, что позволяет решать самый широкий спектр исследовательских и практических задач.

Несмотря на то, что существует довольно широкий спектр коммерчески доступных флуоресцентных красителей, количество флуорофоров, которые обладают высокими квантовыми выходами в водных средах, относительно мало [138]. Поэтому потенциальное разнообразие красителей, которые можно использовать в промышленных системах, очень ограничено. Что еще более важно, интенсивность флуоресценции многих красителей сильно зависит от свойств среды, в которой они содержатся или растворены, особенно от таких параметров, как pH, фоновая концентрация катионов и биоприимеси, производимые микроорганизмами, которые обычно присутствуют в водооборотной системе. Кроме того, некоторые красители могут изменить цвет технической воды, что крайне нежелательно. Поэтому для использования наиболее предпочтительными являются флуоресцентные молекулы, которые максимально поглощают свет в ультрафиолетовом диапазоне спектра, а полоса излучения лежит в области синего света видимого диапазона спектра.

Принимая во внимание все упомянутые выше аспекты, можно утверждать, что в большинстве случаев флуоресцентные антискаланты, используемые на промышленных предприятиях или синтезированные в исследовательских группах для различных водных систем, основаны на водорастворимых производных тетрасульфопирена, нафталина или ксантена, которые соответствуют основным требованиям. Помимо этих групп существует определенное семейство нафталимидных флуорофоров, которые также используются для

создания антискалантов. Популярность этой группы легко объяснить ее доступностью, прекрасными флуоресцентными свойствами и низкой зависимостью фотолюминесцентного отклика от pH и других параметров среды [114, 117].

Последний, но не менее важный аспект, который иногда считается критическим в процессе выбора флуоресцентного маркера для целевого антискаланта – это выбор синтетического подхода. Существует довольно ограниченное количество подходов к получению полимерных и фосфонатных антискалантов. Далее будут рассмотрены типичные пути синтеза флуоресцентных ингибиторов солеотложения, а их свойства и особенности применения представлены в следующих разделах.

1.3.1.1. Полимерные ингибиторы солеотложения, содержащие флуоресцентный маркер

Существует два основных синтетических подхода по получению флуоресцентных ингибиторов солеотложения: 1) полимер приобретает флуоресцентные свойства из-за особенностей своей структуры, и 2) полимер соединяется с определенным флуоресцентным зондом.

Ковалентное присоединение флуоресцентного фрагмента к полимерной матрице может быть достигнуто двумя разными способами: первый заключается во введении маркера на стадии получения полимера (сополимеризация); второй подход включает связывание флуорофора с ранее полученной полимерной матрицей [114, 117]. Помимо этих двух синтетических подходов есть особенно интересный пример полимера, обладающего люминесцентными свойствами, хотя в него не вводился какой-либо специальный дополнительный флуоресцентный фрагмент [139]. Таким образом, исследователи смогли избежать необходимости модифицировать его специальными маркерами. Ингибитор был получен путем деполимеризации хитозана нитритом натрия (в 6% уксусной кислоте, 25°C, 3 часа) с последующим восстановлением NaBH_4 (25°C, pH = 7) (Рисунок 1.11).

На заключительном этапе продукт деполимеризации вводят в реакцию с хлоруксусной кислотой (после обработки 20%-ным раствором NaOH при $t < 6^\circ\text{C}$) и глицидилтриметиламмония хлоридом (pH=7, 70°C, 10 часов), Рисунок 1.12.

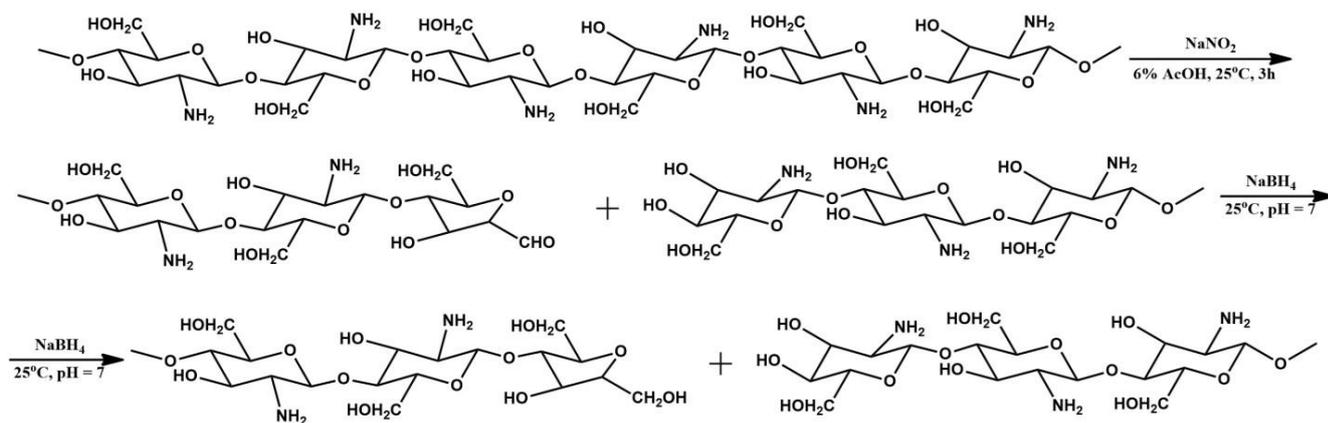


Рисунок 1.11 – Схема синтеза автолюминесцентного полимера

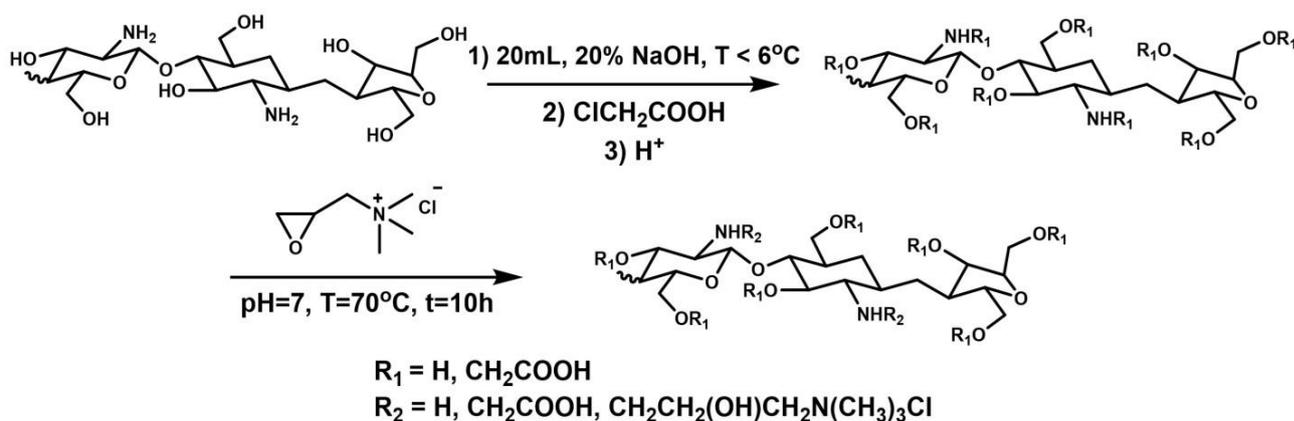


Рисунок 1.12 – Последняя стадия получения автолюминесцентного полимера

Установлено, что максимум флуоресценции этого уникального ингибитора на основе хитозана имеет значение 460 нм, а интенсивность флуоресценции напрямую зависит от его концентрации с коэффициентом корреляции, равным 0,99 (предел обнаружения составляет 0,6046 мг/л в диапазоне концентраций 5-100 мг/л), а постоянный стабильный уровень обнаружения может быть обеспечен в сравнительно широком диапазоне рН.

1.3.1.2. Применение радикальной сополимеризации для введения флуорофора в структуру полимера

Реакцию сополимеризации органических красителей с активной двойной связью и мономеров, содержащих карбоксилатные, сульфоновые или полиалкиленоксидные группы (акриловая, метакриловая или малеиновая кислоты), проводят по радикальному механизму. Синтез обычно проводят в водной среде с использованием в качестве

инициаторов персульфаты, H_2O_2 , перекись бензоила или 2,2'-азобисизобутиронитрил (0,1-1,0 мас.%), которые обычно используются вместе с такими регуляторами молекулярной массы, как соединения серы [140] или гипофосфит натрия [141]. Данные условия позволяют получать полимеры с молекулярными массами (среднемассовая молекулярная масса M_w), лежащими в диапазоне от 2000 до 200000 Да. Известно, что низкая молекулярная масса M_w полимера ($1000 \text{ Да} < M_w < 10000 \text{ Да}$) обеспечивает наиболее эффективное ингибирование образования отложений.

Как правило, эффективные флуоресцентные маркеры отвечают следующим требованиям: 1) наличие активированной двойной связи, способной участвовать в реакциях полимеризации; 2) химическая стабильность молекулы красителя в условиях реакции полимеризации; 3) минимальное влияние (или, что лучше, отсутствие влияния) молекул красителя на структуру полимера и его M_w ; 4) структура полимера не должна влиять на оптические свойства флуоресцентной молекулы.

Флуоресцентные мономеры, используемые для получения ингибиторов солеотложения, можно разделить на три основные группы в зависимости от их химической структуры:

1) ароматические углеводороды и их производные (полифенильные углеводороды, углеводороды с конденсированными ароматическими кольцами, углеводороды с арилэтиленовыми и арилацетиленовыми группами);

2) соединения, содержащие гетероциклы (производные пятичленных и шестичленных гетероциклов);

3) соединения с карбонильной группой.

Ингибиторы солеотложения, содержащие органические флуорофоры на основе полиароматических соединений

Полифенильные углеводороды и углеводороды с конденсированными бензольными кольцами обнаруживают интенсивный флуоресцентный отклик в фиолетовой и синей областях спектра при фотовозбуждении. 9-винилантрацен [142] (Rhodia Operations, Франция), 2-аллиллоксинафтил-6,8-дисульфонат калия [143] (China National Offshore Oil Corp.; КНР) и 5-аллилдибензосуберенол [144] (Kurita Water Industries Ltd., Япония) являются одними из наиболее важных и ценных представителей флуорофоров, входящих в эту группу (Рисунок 1.13).

аллилполиэтоксикарбоксилатом и малеиновым ангидридом [149, 150]; малеиновым ангидридом, β -циклодекстрином и акриловой кислотой [126].

Другой интересный пример флуоресцентных мономеров пираиновой группы был запатентован Nalco Chemical Co. [119]. В этом патенте опубликован ряд флуоресцентных мономеров, соответствующих структурам I и II (Рисунок 1.15). Соединения могут быть получены реакцией пиранина с соответствующими 3- или 4-винилбензилхлоридами или хлоралкенами в метаноле, диметилформамиде, метилпирролидоне или диметилсульфоксиде.

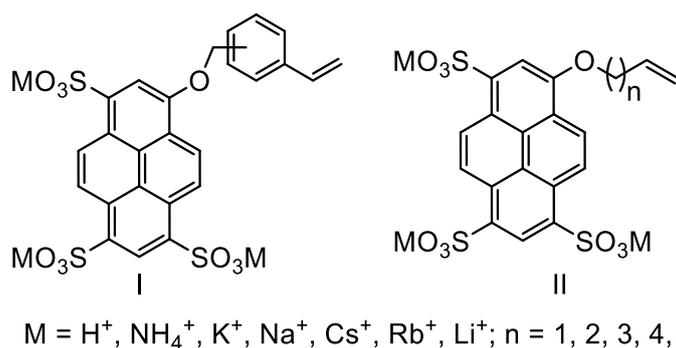
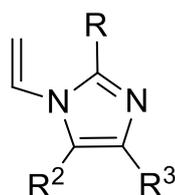


Рисунок 1.15 – Серия флуоресцентных мономеров, запатентованных Nalco Chemical Co.

[119]

Ингибиторы солеотложения, содержащие органические флуорофоры, производные пятичленных и шестичленных гетероциклов

Несмотря на общеизвестный факт, что самая большая группа органических флуорофоров включает, в основном, исключительно пяти- и шестичленные гетероциклы [138], количество статей, патентов об этих соединениях, используемых в качестве флуоресцентных маркеров или мономеров для введения в состав ингибитора солеотложения, невелико. Два соединения из этого ограниченного числа примеров относятся к группе ксантеновых красителей и представляют собой флуоресцентные антискаланты на основе флуоресцеина [151] и родамина 6G [152]. Патент Kemira Chemicals Inc. (США) [153] описывает ингибитор солеотложения, содержащий флуоресцентный маркер, который был синтезирован из мономера 1-винилимидазола и флуоресцентного мономера, представленных на Рисунке 1.16.



$R, R^2, R^3 = H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{OPO}_3\text{H}, \text{NO}_2, \text{OSO}_3\text{H}$

Рисунок 1.16 – Мономер 1-винилимидазола, запатентованный Kemira Chemicals Inc.

[153]

Патент Нанкинского университета науки и технологий (КНТ) [154] описывает ингибитор коррозии и накипи образования (Рисунок 1.17) на основе так называемой «тетрамерной» структуры. Данный ингибитор был получен сополимеризацией флуоресцентного мономера на основе бензоимидазола, малеинового ангидрида, акриловой кислоты и 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновой кислоты в водном растворе при 85-95°C в присутствии изопропанола и инициатора полимеризации (персульфата аммония).

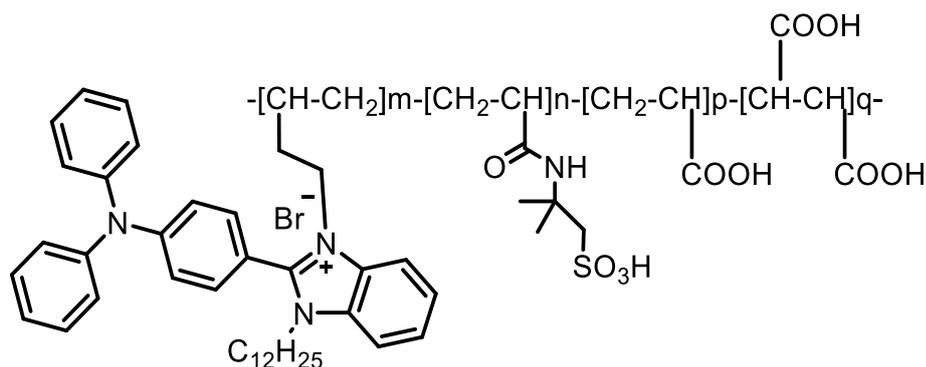


Рисунок 1.17 – Ингибитор коррозии и накипи образования, запатентованный Нанкинским университетом науки и технологий [154]

Группа сотрудников компании Dow Chemical запатентовала широкий спектр диазол-флуоресцентных соединений и сополимеров на их основе. Структурные формулы флуоресцентного соединения показаны на Рисунке 1.18 [155, 156].

Запатентованные соединения флуоресцируют в синей области спектра и могут реагировать с гомополимером или сополимером с образованием флуоресцентного конъюгата. Используемые сомомеры включают карбоновые кислоты, сульфоновые кислоты, фосфоновые кислоты, аллилсульфоновую кислоту, аллилфосфоновую кислоту, аллилоксибензолсульфоновую кислоту, их соли и их комбинации.

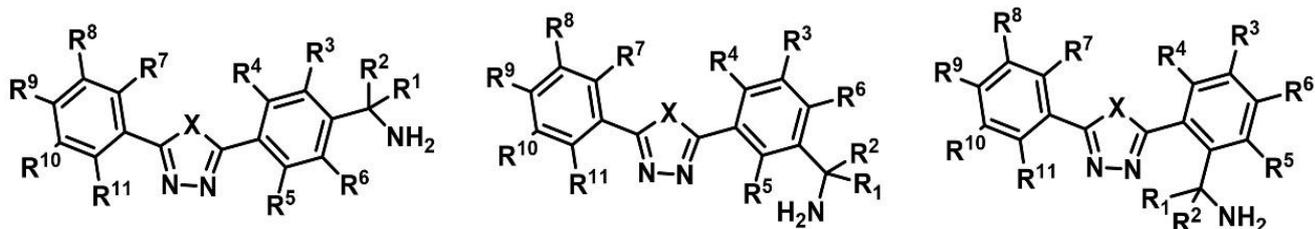


Рисунок 1.18 – Ингибитор коррозии и образования накипи, запатентованный Dow Chemical [155, 156]. Заместителем от R^1 до R^{11} может быть любой радикал H, алкил C_1 - C_{12} , связанный с ароматикой C_1 - C_{12} , $-SO_3^-$, $-PO_3^{2-}$, $-CO_2^-$, или $-N^+R^{10}_3$, где каждый R^{10} независимо представляет собой H или C_1 - C_{12} алкил, а X представляет собой кислород или серу

Моноэтиленненасыщенные кислоты выбирали из одного или нескольких следующих: акриловая кислота, метакриловая кислота, кротоновая кислота, винилуксусная кислота, малеиновая кислота, малеиновый ангидрид.

Ингибиторы солеотложения, содержащие органические флуорофоры с карбонильной группой

Недавно был опубликован интересный пример флуоресцентного ингибитора на основе кумарина [157]. Группа Kemira Chemicals предложила полимерный ингибитор коррозии и образования накипи (Рисунок 1.19), несущий флуоресцентный фрагмент диметил-(4-(7-метоксикумарин))-метил (акролоилокси) этиламмоний бромид. Данный ингибитор поглощает свет только в ближней ультрафиолетовой области, а максимум флуоресценции наблюдается в области 390 нм, что делает его ценным для многих промышленных приложений.

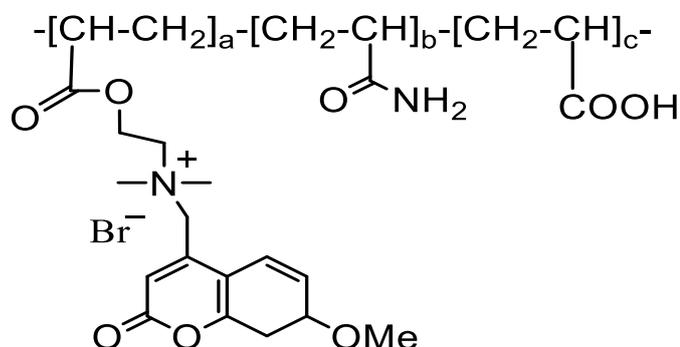


Рисунок 1.19 – Структурная формула ингибитора коррозии и солеотложения, запатентованный Kemira Chemicals [157]

Относительно широкий ряд патентов описывает производные нафталимида и их применение в качестве маркеров для флуоресцентных ингибиторов. Исследователи из Тяньцзиньского института опреснения морской воды и ее комплексного использования (PRC) запатентовали флуоресцентный мономер, который можно использовать для синтеза ингибитора образования отложений на основе полиакриловой кислоты, применимого либо для циркуляционных систем, либо для опреснения морской воды (Рисунок 1.20а) [158]. Ингибитор получали сополимеризацией флуоресцентного мономера и второго мономера (акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата) в диапазоне температур от 60 до 100°C в присутствии инициатора полимеризации.

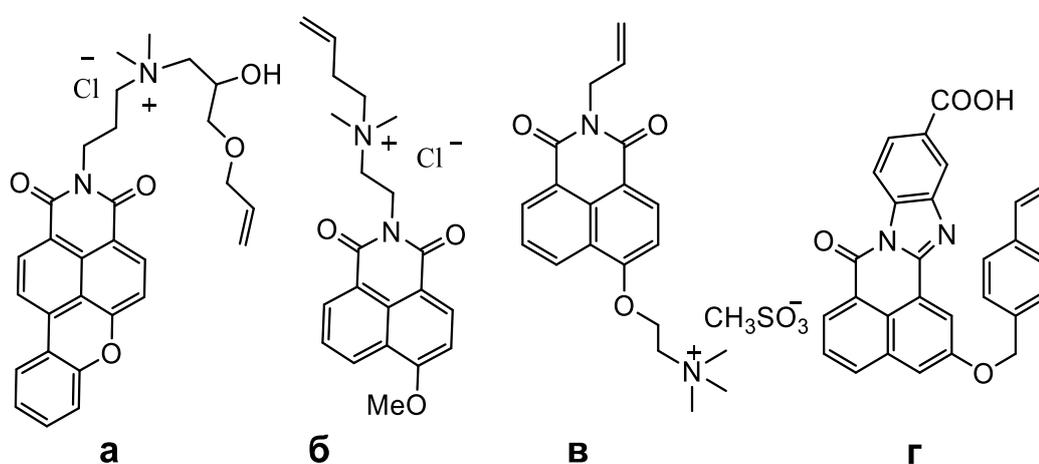


Рисунок 1.20 – Структурные формулы флуоресцентных мономеров на основе 1,8-нафталимида

Ecolab USA Inc. (США) использовала в качестве флуоресцентных мономеров производные 1,8-нафталимида с различными заместителями в ароматическом ядре, например – производное, показанное на Рисунке 1.20а [159]. Эта идея была также реализована авторами патента Нанкинского университета науки и технологий (КНР) [160]. Они получили полимерный ингибитор солеотложения, который содержит 4-метокси-N-(3-диметиламинопропил)1,8-нафталимид, модифицированный аллилхлоридом (Рисунок 1.20б). В патентах [120, 122], полученных Nalco Chemical Company (США), описаны флуоресцентные мономеры, представляющие собой производные 1,8-нафталимида, содержащие атомы азота, кислорода или серы в 4-м положении нафталинового ядра. Считается, что кислородсодержащий мономер имеет самый высокий потенциал для применения (Рисунок 1.20в). Кроме того, в состав ингибитора были включены некоторые конденсированные производные 1,8-

нафталимидов, 1,8-нафтоилен-1', 2'-бензимидазолы. Среди них четвертичная соль N-аллил-4-(2-N', N'-диметиламиноэтоксид) нафталимида и метилсульфат (Рисунок 1.20д) [120] являются наиболее предпочтительными.

1.3.1.3. Поликонденсация как метод введения флуоресцентного маркера в состав полимера

Реакция поликонденсации широко используется для получения функциональных производных полиаспарагиновой кислоты. Процедура приготовления основана на использовании полисукцинимидов, который легко вступает в реакции ацилирования. Полисукцинимид может быть получен нагреванием L-аспарагиновой кислоты в присутствии катализатора. Однако, этот способ синтеза полимера дорог из-за высокой стоимости L-аспарагиновой кислоты, которая является продуктом биотрансформации фумарата аммония с помощью штамма кишечной палочки (*Escherichia coli*) [161].

Другой способ получения полисукцинимидов заключается в конденсации малеинового ангидрида с аммиаком или мочевиной [162–164]. Исследователи из Педагогического университета Чжаньцзян (Чжаньцзян, Китай) предложили использовать различные производные карбазола в качестве флуоресцентной метки для введения в состав полимерного ингибитора: 3-амино-9-этилкарбазол, N-(2,3-эпоксипропил) карбазол (Рисунок 1.21) [165–167].

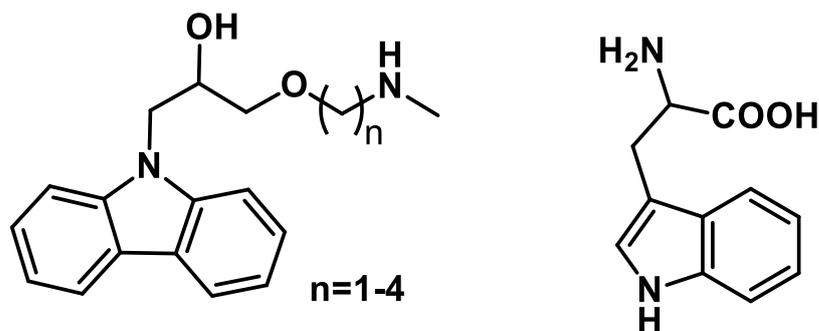


Рисунок 1.21 – Структуры, производные карбазола для получения флуоресцентных антискалантов

Полисукцинимид реагирует с этаноламином в ДМФА при комнатной температуре, давая полимер PHPSI (Рисунок 1.22), который является исходным соединением для последующих превращений.

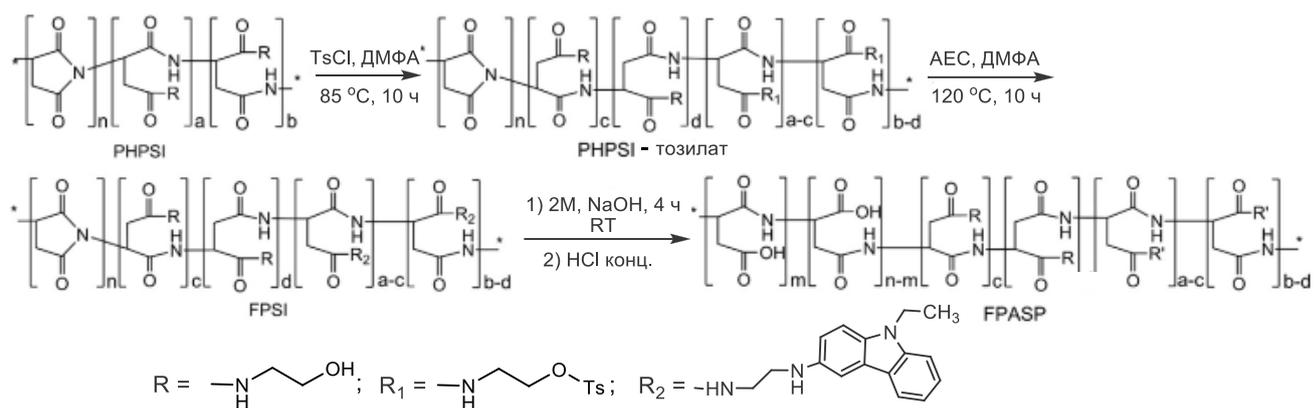


Рисунок 1.22 – Схема получения флуоресцентно-меченного полиаспартата FRASP

Полимер, содержащий гидроксильные группы, достаточно хорошо растворяется в ДМФА при нагревании, что позволяет осуществить реакцию с *n*-толуолсульфонилхлоридом с образованием соответствующего активированного сложного эфира, который, в свою очередь, реагирует с 3-амино-9-этилкарбазолом (Рисунок 1.22) с образованием FPSI. Последующий щелочной гидролиз дает биоразлагаемый флуоресцентный ингибитор солеотложений FPASP с максимумом флуоресценции в области 428 нм. В случае *N*-эпоксипропилкарбазола предложено прямое *O*-алкилирование в присутствии катализатора (комплекс BF_3 с диэтиловым эфиром) [165, 166]. Установлено, что зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации ингибитора линейна в диапазоне от 1 до 9 мг/л. Предел обнаружения ингибитора составляет 0,50 мг/л.

1.3.1.4. Фосфорсодержащие флуоресцентные ингибиторы солеотложения

При анализе литературных данных не было обнаружено фосфорсодержащих флуоресцентных ингибиторов солеотложения, скорее всего это связано с двумя причинами. Во-первых, последние годы наблюдается тенденция к созданию и применению «зеленых ингибиторов», которые не содержат в своем составе атомов фосфора, т.к. фосфонаты вызывают эвтрофикацию водоемов (насыщение водоёмов биогенными элементами, сопровождающееся ростом биологической продуктивности водных бассейнов), в которые поступают сточные воды. Во-вторых, это связано с синтетической сложностью конъюгации фосфорсодержащих ингибиторов с органическими флуорофорами. Тем не менее, в литературе представлено несколько флуоресцентных фосфонатов [168–171] (Рисунок 1.23). Например, конъюгация бисфосфоната с такими молекулами позволяет создавать как контрастные вещества для

скрининга микрокальцинозов на рак груди [172, 173], так и биологически активные производные, позволяющие контролировать процесс лечения по флуоресцентному отклику.

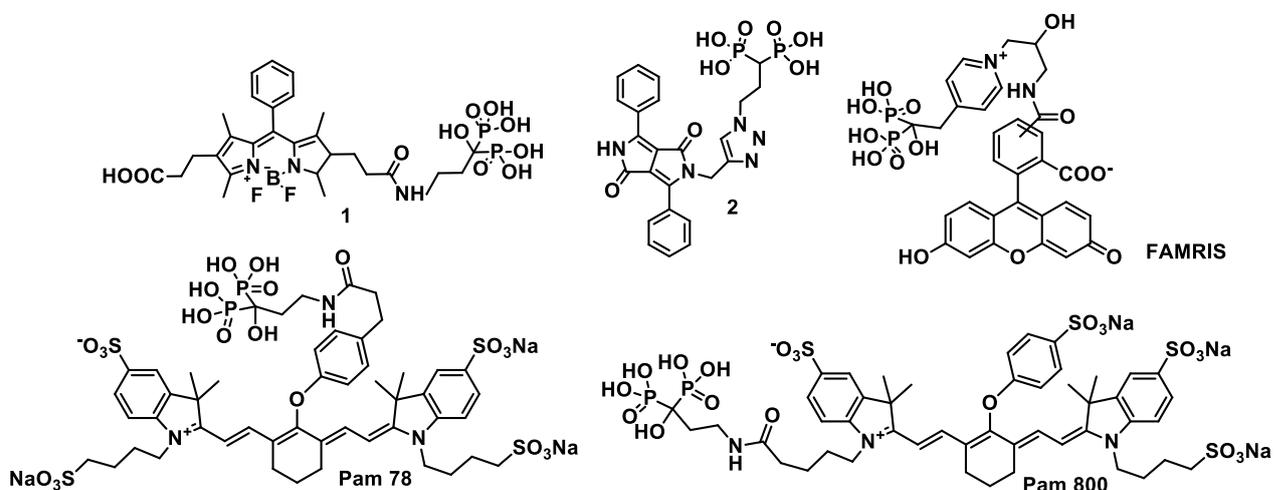


Рисунок 1.23 – Структурные формулы флуоресцентных бисфосфонатов [168–171]

Впервые флуоресцентный бисфосфонат был получен в 2008 г. (Рисунок 1.24) по реакции взаимодействия резидроната с эпоксидом в мягких условиях [174].

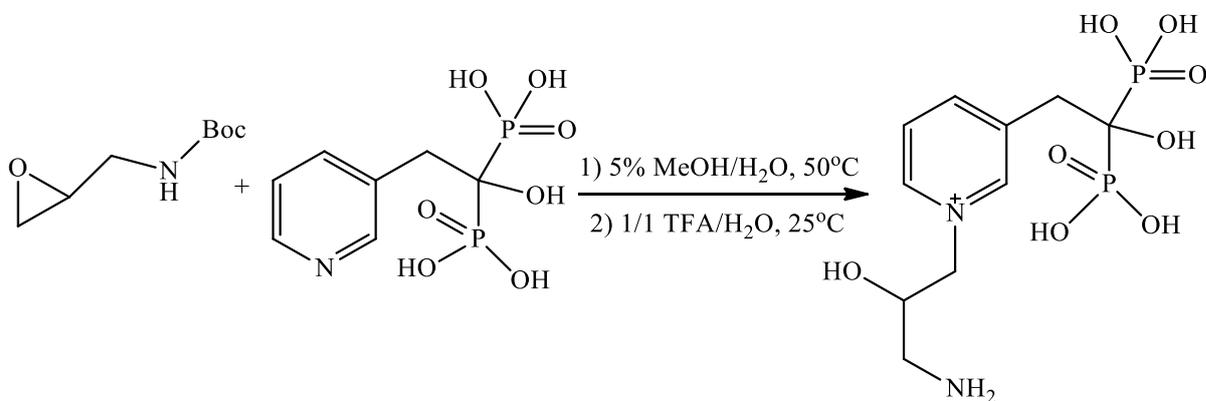


Рисунок 1.24 – Схема получения первого флуоресцентного бисфосфоната

Соединение 1 (Рисунок 1.23) используется для обнаружения остеокластов, которое было получено конъюгацией бипиррометенового красителя BODIPY и α -гидроксифосфононовой кислотой [175]. Данный бисфосфонат флуоресцирует в среде с низким рН и не обладает флуоресценцией в условиях физиологического значения рН на гидроксиапатите. При визуализации остеокластов *in vivo* с помощью двухфотонной микроскопии, сигнал флуоресценции красителя наблюдали локально между остеокластами и костной тканью непосредственно в ямках резорбции.

В 2019 г. был синтезирован [176] краситель 2 (Рисунок 1.23) путем конъюгации дикетопирропиррола с бисфосфонатом через триазиолиновый мостик. Флуоресцентный анализ показал, что клетки могут поглощать краситель и становятся четко легко узнаваемыми, и сохраняется антирезорбционная активность.

Большинство представленных соединений флуоресцируют в красной области спектра с низким квантовым выходом и имеют очень сложную химическую структуру, что существенно ограничивает возможности их использования на практике, тем более в области водоподготовки.

Поскольку существует только несколько примеров флуоресцентных бисфосфонатов, ниже будут рассмотрены общие подходы к синтезу аминокислотных бисфосфонатов и α -гидроксидных бисфосфонатов, которые нашли наибольшее применение в качестве ингибиторов образования отложений.

Самый распространенный в литературе метод синтеза α -гидроксидных бисфосфонатов заключается в фосфорилировании карбоновой кислоты в присутствии фосфорной кислоты и трихлорида или пентахлорида фосфора при высокой (100-150°C) температуре [177]. Данный способ хорошо зарекомендовал себя в промышленности для получения несложных по структуре соединений, например, ОЭДФ, но такие жесткие условия синтеза зачастую приводят к образованию сложно разделяемой смеси продуктов [178]. Для увеличения выхода продукта и его чистоты применяются различные растворители тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан и др. [179, 180], но лучшие результаты были достигнуты при использовании метансульфоновой кислоты [177]. Тем не менее, есть примеры получения конъюгатов α -гидроксидных бисфосфонатов с гетероциклами, где используются фосфористая кислота и трихлорид фосфора, например, 1,8-нафтиридинон, выход продукта около 35% [181].

Другой подход к получению бисфосфонатов основан на использовании реакции Михаэлиса-Арбузова, взаимодействии триалкилфосфита и алкилгалогенида. Также триалкилфосфиты реагируют с хлорангидридами карбоновых кислот, а для образующихся α -кетофосфонатов (ацилфосфонатов) характерны реакции кетонов, например, реакция Абрамова с диалкилфосфитами, в ходе которой образуются тетралкиловые эфиры 1-гидроксиалкилиден-1,1-бисфосфоновых кислот (Рисунок 1.25) [182–184].

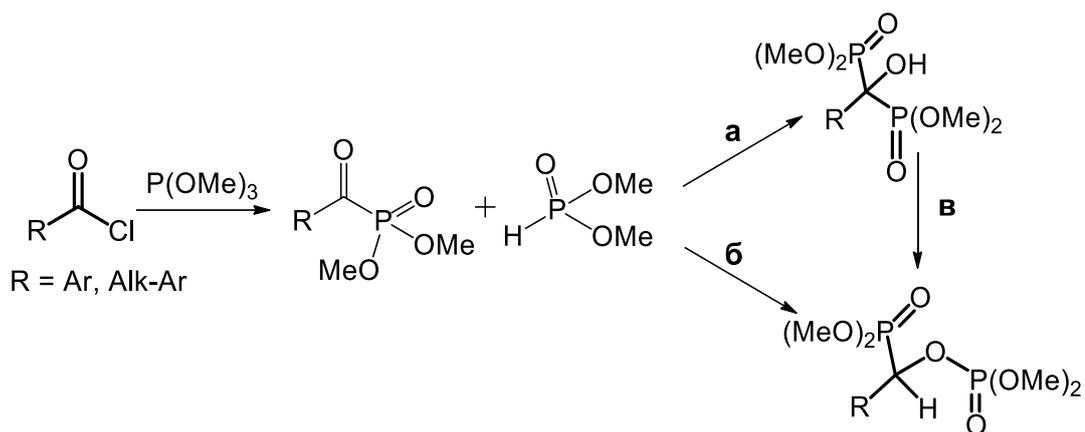


Рисунок 1.25 – Схема синтеза тетраалкилового эфира бисфосфоната

Для получения целевой бисфосфоновой кислоты соответствующие эфиры гидролизуют в соляной или бромистоводородной кислоте при кипячении в течение нескольких часов [185].

Другим эффективным методом синтеза гидроксибисфосфонатов является реакция ацилхлоридов с полным силиловым эфиром фосфористой кислоты трис(триметилсилил)фосфитом. Данный метод основан на реакции Михаэлиса-Арбузова и начинается с нуклеофильного присоединения трис(триметилсилил)фосфита (2 экв.) к ацилхлориду (Рисунок 1.26) [186, 187]. Позже теми же авторами этот метод был применен для получения несимметричных 1-гидрокси-1,1-бисфосфонатов [188].

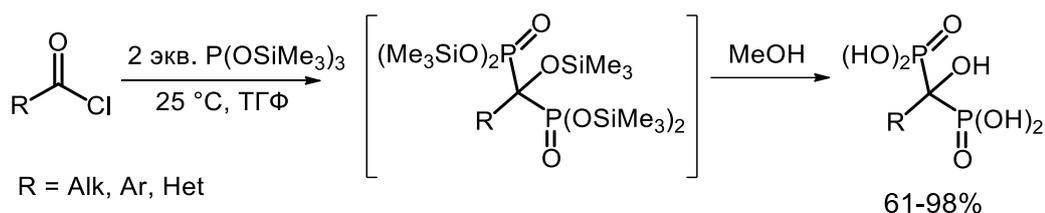


Рисунок 1.26 – Схема синтеза бисфосфонатов с использованием трис(триметилсилил)фосфита

Помимо ОЭДФ, в промышленной водоподготовке в качестве ингибиторов солеотложения широко используются НТФ и, в меньшей степени, ИДФ.

На сегодняшний день основным способом получения α -аминофосфонатов является реакция Кабачника-Филдса. Реакция представляет собой трехкомпонентное взаимодействие гидрофосфорильного соединения, альдегида или кетона и амина и приводит к образованию α -аминофосфонатов [189], [73].

В более поздней работе Кеглевичем и Балинт [190] был сделан вывод о том, что направление реакции Кабачника-Филдса значительно зависит от природы вступающих в реакцию компонентов, при этом «иминный» путь является основным.

В реакции Кабачника-Филдса также возможно использование фосфористой кислоты в качестве гидрофосфорильной компоненты. Впервые трехкомпонентная реакция с участием амина, формальдегида и фосфористой кислоты была проведена Моедритцером и Ирани [191] (Рисунок 1.27), поэтому такой вариант реакции Кабачника-Филдса часто называют реакцией Моедритцера-Ирани. Несмотря на то, что попытки использования в реакции вместо формальдегида алифатических альдегидов или кетонов успехом не увенчались, значительным преимуществом реакции Моедритцера-Ирани является отсутствие стадии гидролиза алкилфосфонатов до соответствующих фосфоновых кислот.

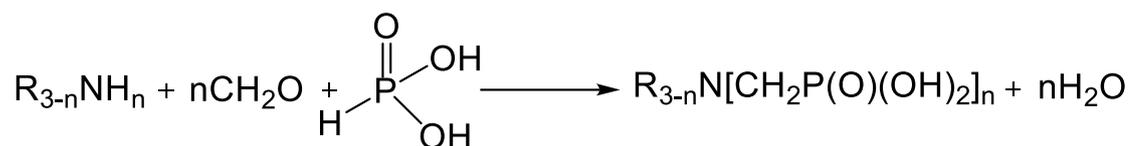


Рисунок 1.27 – Схема реакции Моедритцера-Ирани

Данная реакция применима для фосфорилирования аммиака, первичных и вторичных аминов, полиаминов, функционально замещенных аминов. Оптимальные результаты реакции достигаются при низком значении pH=1÷2 и температурах 60-120°C [192]. Стоит отметить, что именно такой способ получения аминокислот, в основном, используется для синтеза таких широко распространенных ингибиторов солеотложения и комплексонов, как НТФ, ЭДТМФ, производные ИДФ из этилен- или гексаметилендиаминов [193] и ряда других аминокислот.

1.3.2 Прикладные свойства антискалантов с флуоресцентными метками

В предыдущем разделе были рассмотрены основные подходы к синтезу флуоресцентных антискалантов, а в этом разделе более подробно будут рассмотрены их свойства, хотя эта тема не получила достаточного внимания со стороны исследователей. Ингибирующая способность полимеров с флуоресцентной меткой, по сравнению с их нефлуоресцентными аналогами, описана в очень небольшом количестве публикаций [124, 127, 194, 195] (Таблица 1.2). В большинстве случаев, о которых сообщалось,

применение флуоресцентных фрагментов в антискалант либо не приводит к каким-либо значительным изменениям ингибирующей эффективности, либо даже, в некоторых случаях, дает некоторое усиление.

Таблица 1.2 – Ингибирующая способность полимеров, содержащих флуорофор, по сравнению с их не маркированными аналогами

Ингибитор солеотложения*	Концентрация ингибитора солеотложения, мг·дм ⁻³	Степень ингибирования, %	Литература
CaCO₃			
FPASP	6	90	[124]
PASP	6	70	[124]
CaSO₄			
AA–APEM–APTA	9	96	[127]
AA–APEM	9	95	[127]
PA	9	85	[127]
Ca₃(PO₄)₂			
FPASP	12	95	[194]
PASP	12	30	[194]
FM–AA–APEO	12	90	[195]
<p>FPASP – флуоресцентная полиаспарагиновая кислота была синтезирована с частично модифицированным этаноламином полисукцинимидом, п-толуолсульфонилхлоридом и 3-амино-9-этилкарбазолом.</p> <p>AA – APEM – APTA – сополимер акриловая кислота – щавелевая кислота – аллилполиэтоксикарбоксилат – тринатриевая соль 8-гидрокси-1,3,6-пирентрисульфоновой кислоты (пиранин).</p> <p>AA – APEM – сополимер акриловой кислоты – щавелевой кислоты – аллилполиэтоксикарбоксилата.</p> <p>FM – AA – APEO – сополимер акриловой кислоты с аллилполиэтиленоксидом и флуоресцентным мономером пиперазинилового производного 1,8-нафталимида PA – полиакриловая кислота, M_w = 1800 Да.</p>			

Нет необходимости говорить, что требуется гораздо больший объем дальнейших исследований и экспериментальных работ в этой области, чтобы прояснить ситуацию и выявить возможные преимущества и недостатки новых флуоресцентных ингибиторов. В ряде публикаций высказываются предположения, подтверждающие гипотезу о том, что во многих отношениях флуоресцентные антискаланты [114, 117] проявляют флуоресцентные свойства, очень похожие на те, которые демонстрируют

соответствующие индивидуальные красители (флуоресцеин, тетранатриевая соль 1,3,6,8-пирентетрасульфоновой кислоты) (Таблица 1.3) [196, 197].

Таблица 1.3 – Оптические свойства некоторых флуорофоров

Флуоресцентный краситель	λ^{abs} , нм	λ^{fl} , нм	Φ^f , %	Ссылка
Флуоресцеин	473 (буфер pH 5,0); 490 (буфер pH 9,0)	514 (буфер pH 5,0, pH 9,0)	92	[196]
Тетранатриевая соль 1,3,6,8-пирентетрасульфоновой кислоты	374	403	56	[197]

Хотя для многих флуоресцентных красителей и полученных на их основе флуоресцентных антискалантов оптические свойства остаются достаточно стабильными в водных средах, данный аспект имеет первостепенное значение для промышленных систем. Это основная причина, по которой все исследования новых ингибиторов с флуоресцентной меткой, потенциально пригодных для промышленного применения, должны сопровождаться серией испытаний их флуоресцентных свойств в различных водных средах. Кроме того, необходимо изучить такие факторы, как катионный и анионный состав воды и их влияние на антискалант, а также его устойчивость к окислению. В настоящее время исследования этого типа проводились только в очень ограниченном количестве нескольких ведущих исследовательских групп в этой области. Один особенно интересный пример, опубликованный в 2016 году, описывает исследование модифицированного олигохитозана [198]. Полученный карбоксиметил-четвертичный аммониевый олигохитозан (СМ-QАОС) проявлял очень высокую активность по ингибированию накипи образования, а также демонстрировал интенсивную флуоресценцию. Результаты исследований показали, что интенсивность флуоресценции не зависит от обычно используемых фосфорсодержащих органических и неорганических реагентов, применяемых для обработки воды, а также от концентрации хлорида N-додецил-N, N-диметилбензолметанаминия. Эти данные означают, что СМ-QАОС можно использовать в любой комбинации с этими химическими веществами. В тех же исследованиях было обнаружено, что присутствие таких ионов металлов, как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} и Cu^{2+} , вносимых из сырой воды или некоторых продуктов коррозии, может

привести либо к усилению интенсивности флуоресценции, либо к сдвигу в синюю область максимума флуоресценции. Все вышесказанное дает возможность использовать СМ-QAOC в качестве метки для отслеживания повреждений, таких как коррозия и образование накипи в водных системах, посредством контроля изменений интенсивности флуоресценции и/или максимума длины волны излучения. На оптический отклик СМ-QAOC может влиять такой широко используемый промышленный агент, как NaClO, и солнечный свет. Кроме того, что СМ-QAOC является биоразлагаемым химическим веществом. Исходя из выше сказанного, СМ-QAOC может широко применяться во многих промышленных системах водоснабжения.

1.3.3. Промышленное применение флуоресцентных ингибиторов солеотложения

Несмотря на все ранее описанные преимущества этого класса ингибиторов, количество исследований, особенно промышленных, остается крайне ограниченным. В этом разделе будут рассмотрены наиболее значимые результаты исследований по применению ингибиторов в промышленных системах водоснабжения, в частности в градирнях и обратном осмосе.

Промышленное применение флуоресцентных антискалантов, в первую очередь, представлено в виде флуоресцентного контроля уровня концентрации ингибитора в водооборотной системе с целью предотвращения начала образования солеотложений. Данное направление представлено лишь несколькими примерами компании Nalco, проводящей систематические и обширные исследования, проектирующей и внедряющей в практику новые системы автоматического управления воднохимического режима с помощью флуоресценции [119, 120, 136, 153, 199]. Основное ограничение для широкого применения связано с тем, что метод флуоресцентного контроля требует установки дополнительного контрольного оборудования, что, в свою очередь, требует дополнительного финансирования и/или модернизации существующих технологических парков компаний. Тем не менее, преимущества флуоресцентного контроля вполне очевидны, и в течение нескольких лет ожидается рост числа промышленных применений ингибиторов отложений данного класса.

Основные промышленные применения в этой области относятся к технологии Nalco Trasar®, используемой для автоматизированных систем охлаждения (градирни) и систем обратного осмоса [200, 201]. Сама технология Trasar® была разработана и внедрена в практическое промышленное применение почти 30 лет назад. Технология

Trasar® управляет химически инертной молекулой, которая является эффективным флуоресцентным зондом в водной среде. Это соединение смешивается в строго контролируемой концентрации с выбранными продуктами Nalco. Когда продукт дозируется в водную систему, используется флуориметр для измерения флуоресценции циркулирующей воды. Измерения флуоресценции используются для определения требуемой дозировки и оценки необходимости изменения дозировки химического вещества. Автоматизация достигается за счёт флуориметра, установленного в потоке технологической линии, который непрерывно без отбора проб проводит измерение интенсивности флуоресценции. Контроллер Trasar® посылает сигнал насосу подачи реагента, удерживая его в положении «включено» или «выключено», чтобы поддерживать необходимую концентрацию флуоресцентного компонента (косвенно поддерживая дозировку химического реагента, Рисунок 1.28). При правильном применении флуоресцентная технология может устранить проблему неправильной дозировки и несвоевременной подачи химических реагентов, обеспечивающих оптимальный воднохимический режим.

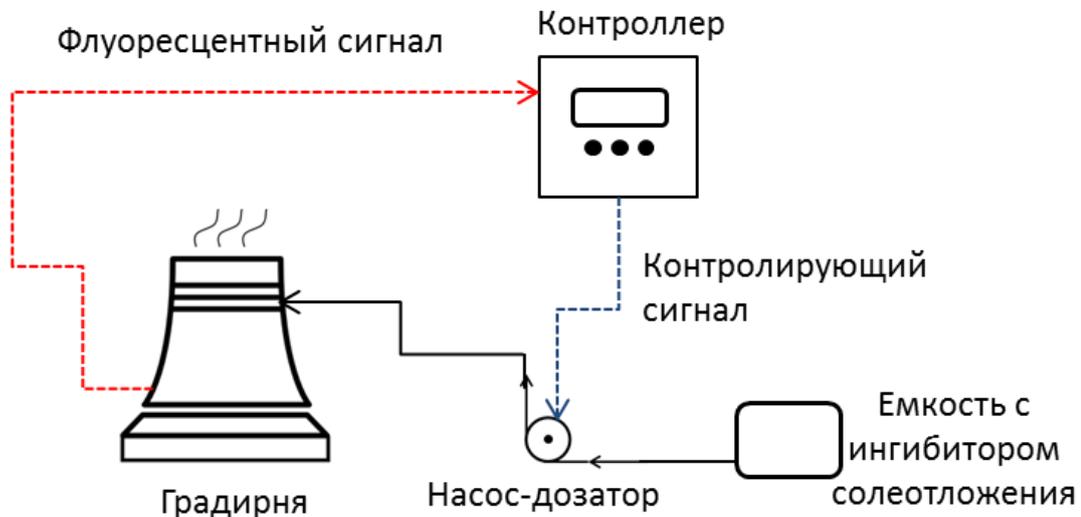


Рисунок 1.28 – Принципиальная схема технологии Trasar® для контроля концентрации ингибитора солеотложения на градирне

Хотя технология Trasar® имеет множество преимуществ, но есть и ограничения. Индикатор, используемый в качестве флуоресцентной метки, не является сам по себе ингибитором солеотложения, и также не связан с ним химически, он только дает возможность обеспечить косвенные измерения концентрации антискаланта, поскольку они смешаны в определенной пропорции. Следовательно, результаты измерений могут

быть некорректны, поскольку индикатор не расходует и обычно не сорбируется на поверхности осадка солей жёсткости. Поэтому может потребоваться дополнительный химический анализ на содержание активных компонентов (фосфатов, полимеров и т.д.). Более того, флуоресцентная молекула может быть дорогой, хотя высокая стоимость сырья в некоторой степени компенсируется небольшим процентным содержанием маркера, используемого в рецептуре. Сложность также можно отнести к контролю содержания, так как количество маркера в рабочей среде должно быть низким и очень точно дозироваться. Другие вопросы связаны с возможными вариациями чистоты или качества сырья. Каждая новая партия требует дополнительной настройки и калибровки оборудования. Эти операции могут быть трудозатратными и длительными, что особенно важно для непрерывных процессов.

Чтобы преодолеть упомянутые выше ограничения, компания Nalco разработала полимерный диспергатор, содержащий флуоресцентную «метку». Утверждается, что меченый полимер обеспечивает сопоставимую диспергирующую эффективность по сравнению со стандартным немаркированным полимером. Флуоресценцию полимера можно измерить в присутствии молекул Trasar, дополнительно введенными в состав реагента. Разница между показаниями фоновой молекулы Trasar и полимера с меткой указывает расходование ингибитора солеотложения/диспергатора. Расход меченого полимера может быть напрямую связан с образованием накипи в системе. Данный метод более чувствителен, чем приборы DATS™ (система тестирования накопления отложений, предоставленная Bridger Scientific Inc.) или химические методы анализа.

Дальнейшее развитие технологии Trasar было реализовано, например, в создании ингибитора накипи и коррозии охлаждающей воды Trasar® 20209. Trasar 20209 – это смесь ингибиторов накипи и коррозии на основе молибдата/органофосфоната с технологией Nalco TRASAR® для открытых систем рециркуляции охлаждающей воды. Этот продукт был разработан для систем с агрессивной водой (низкая жесткость и/или низкая щелочность). В одном из последних патентов [201] компания Nalco представила несколько новых многообещающих флуоресцентных индикаторов для технологии Trasar. Флуоресцентные индикаторы содержат родаминовые красители. Краситель выбран из группы, состоящей из родамина WT, сульфородамина B, родамина B и их комбинаций.

Помимо мониторинга охлаждающей воды компания Nalco также предлагает флуоресцентные приложения для обратного осмоса. Среди нововведений – технология

3D TRASAR® для мембранной платформы и система контроля обратного осмоса TRASAR®. 3D TRASAR Technology for Membranes Platform – это гибкая платформа управления, разработанная для обеспечения расширенного управления программами обработки антискалантами и обеспечения сбора операционных данных для анализа производительности. В системе используется обновленная версия контроллера 3D TRASAR в сочетании с флуоресцентной технологией Nalco для оптимизации управления программами защиты от накипи и улучшения мониторинга программ регулирования pH и разрушения окислителя. Расширенные возможности этого нового контроллера 3D TRASAR позволяют непрерывно измерять ключевые параметры системы обратного осмоса. Аналитические данные могут быть переданы по беспроводной сети обратно в Nalco для анализа (определения тенденций и интерпретации). Эта интернет-возможность обеспечивает легкий доступ к данным, системным отчетам и позволяет предупреждать ключевой персонал об условиях, выходящих за рамки оптимальных условий воднохимического режима.

Технология 3D TRASAR для мембран может быть настроена для работы с различными конфигурациями систем обратного осмоса и обновлена по мере внесения изменений в условия эксплуатации или технологическое оборудование. Платформа 3D TRASAR для мембран состоит из нескольких модулей датчиков, модулей ввода сигналов, контроллера Nalco 3D TRASAR и шлюза Nalco Global (беспроводной), установленных на раме из нержавеющей стали. Система управления TRASAR RO использует контроллер TRASAR в сочетании с флуоресцентной технологией Nalco. Флуориметр непрерывно измеряет точную концентрацию отслеживаемого ингибитора солеотложения в питательной воде. Встроенный в систему регулятор использует этот сигнал для точного управления дозирования реагентов (Рисунок 1.29).

Система управления TRASAR RO разработана для легкой установки в полевых условиях. Установка состоит из монтажа контроллера, прокладки трубопровода отбора проб и дренажа, настройки контроллера с параметрами системы, подачи электроэнергии и подключения управляющего выходного сигнала 4-20 мА к насосу-дозатору реагентов. Дружественный интерфейс контроллера и удобный доступ к датчикам упрощают работу с системой. Его компактная, проверенная на практике конструкция, включая устойчивую к загрязнению кварцевую проточную ячейку, сводит к минимуму техническое

обслуживание. TRASAR RO Control Systems предоставляет датчики, контроллер и интерфейс связи, необходимые для автоматизации программ обработки антискалантами.

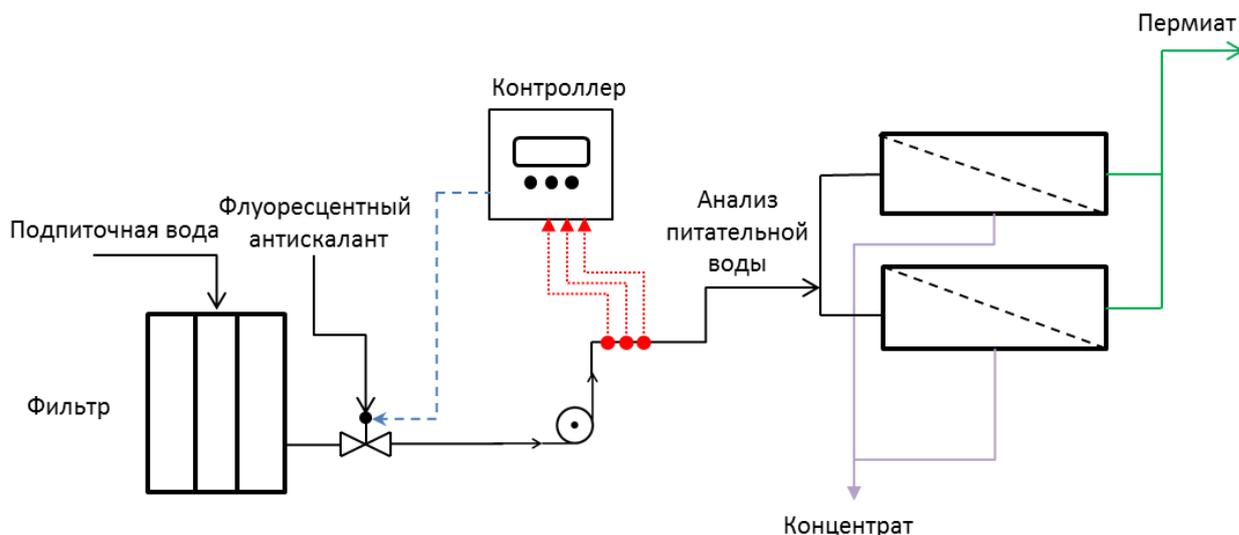


Рисунок 1.29 – Принципиальная схема технологии Trasar® для контроля концентрации ингибитора солеотложения на установках обратного осмоса

Помимо рассмотренных выше исследований, существует очень небольшое количество публикаций по промышленному внедрению флуоресцентных ингибиторов. Большинство из них ориентировано на системы оборотной воды и охлаждающей воды. Группа исследователей из Школы экологических наук и инженерии Шаньдунского университета (Китай) сообщила об использовании Tinopal CBS-X в качестве флуоресцентной метки в циркулирующей охлаждающей воде [202]. Тинопал CBS-X или динатриевая соль 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-дилди-2,1-этендиил) бис-бензолсульфоновой кислоты является красителем, а также флуоресцентным оптическим отбеливателем. Одним из его преимуществ является то, что он излучает флуоресценцию в синей области спектра, которая практически не видна человеческому глазу и, поэтому, может использоваться, когда следует избегать окрашенной воды. Соединение недорогое и обеспечивает низкий предел обнаружения, что очень удобно для определения в реальном времени. Тинопал CBS-X сам по себе не является ингибитором образования отложений, но служит индикатором или эталоном для определения концентрации ингибитора образования отложений. Такие ингибиторы образования отложений, как полиакриловая кислота, аминотриметиленфосфоновая кислота и 1-гидроксиэтилиден-1,1-дифосфоновая кислота, были протестированы в присутствии CBS-X. Люминесцентные свойства CBS-X изучались в самых разных условиях, и было показано, что на его оптические свойства не

сильно влияют высокие концентрации ионных и фосфорорганических соединений, изменения температуры и изменения pH. Наибольшее влияние на флуоресценцию показали биоциды, но увеличение концентрации CBS-X может нивелировать эту проблему.

Группа сотрудников компании Dow Chemical запатентовала широкий спектр diaзол-флуоресцентных соединений и сополимеров на их основе (Рисунок 1.18) [155, 156]. Полученные сополимеры с флуоресцентной меткой действуют как ингибиторы солеотложения. По мере того, как эти полимеры расходуются, выполняя свою функцию, флуоресцентный сигнал уменьшается, и, следовательно, уменьшение флуоресцентного сигнала может использоваться для указания того, что имеет место нежелательное накипеобразование. Соплимер с флуоресцентным маркером можно использовать в промышленных водооборотных системах отдельно или в комбинации с другими полимерами, которые не имеют меток. Концентрация флуоресцентного полимера, добавляемого в промышленную водную систему, находится в диапазоне от 0,1 до 100 мг на литр воды в системе.

Что касается систем обратного осмоса, стоит упомянуть одну статью [203]. В этом исследовании кальций использовался в качестве флуоресцентного маркера отложений кальция на поверхности мембраны. Флуоресцентное исследование отложений в процессе работы установки обратного осмоса может дать ценную информацию не только о механизме работы антискаланта, но и о процессе накипеобразования.

Таким образом, в связи с последними достижениями в области создания новых реагентов для водоподготовки и активным развитием волоконно-оптических технологий, методы оптического контроля становятся все более востребованными. Одним из таких методов является флуоресцентный метод контроля содержания ингибиторов солеотложений. Данный метод позволяет осуществлять удаленный контроль содержания ингибитора солеотложений в реальном времени без каких-либо дополнительных операций, например, пробоподготовку образцов. Кроме того, их роль в отслеживании антискалантов в различных технологиях очистки воды (обратный осмос, применение на нефтяных месторождениях, системах водяного охлаждения и теплоснабжения и т.д.) может стать ключевой для подбора и поддержания оптимального воднохимического режима.

1.4. Общепринятые механизмы субстехиометрического ингибирования и свойственные им противоречия

Содержание раздела частично опубликовано в обзорах [80, 81].

1.4.1. Общепринятые механизмы ингибирования

Формирование отложений из пересыщенного раствора упрощенно может быть представлено схемой, изображенной на Рисунке 1.30.

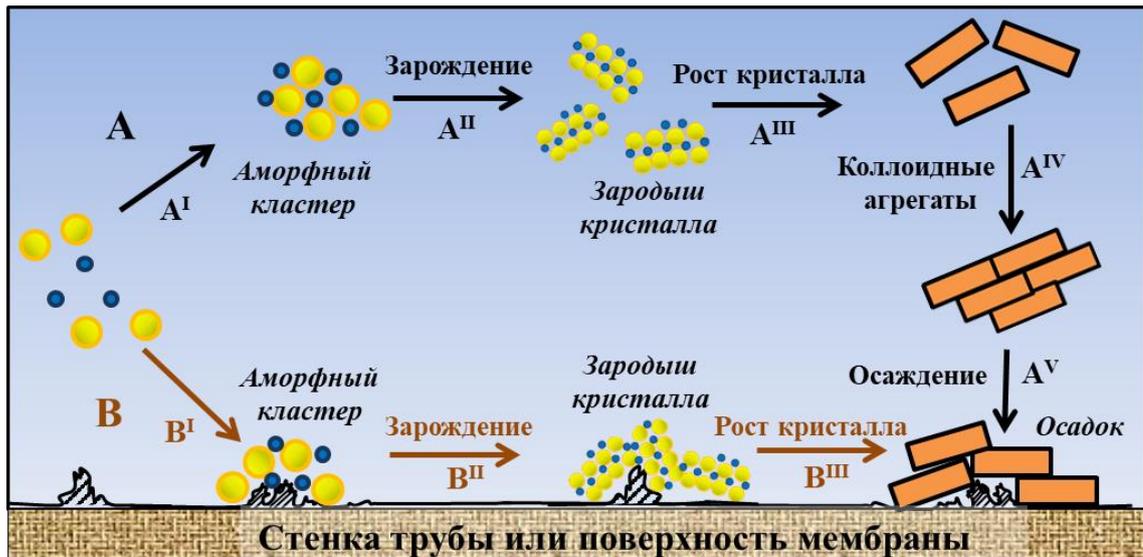


Рисунок 1.30 – Схема формирования осадка малорастворимой соли из пересыщенного раствора на поверхности теплоэнергетического оборудования в результате гомогенного (А) и гетерогенного (В) процессов

Предполагаются два альтернативных процесса формирования осадков на поверхности технологического оборудования: гомогенный (А) и гетерогенный (В) [17, 108]. Гомогенный процесс [99] происходит в несколько последовательных стадий:

- зародыши кристаллов образуются в водной фазе в результате спонтанной ассоциации нескольких катионов и анионов малорастворимой соли в аморфный кластер (стадия А^I);
- далее аморфный кластер самореорганизуется в зародыш кристалла (стадия А^{II});
- зародыш кристалла растет, присоединяя новые ионы (стадия А^{III});
- выросшие зародыши образуют в процессе столкновений крупные аморфные коллоидные агрегаты (стадия А^{IV});
- по мере увеличения размеров аморфные коллоидные агрегаты перестраиваются в кристаллы и осаждаются на поверхности оборудования (стадия А^V).

На стадии A^{III} происходит рост зародышей до критического размера, превышение которого не дает им самопроизвольно растворяться [17, 108]. Если удастся задержать рост частиц на уровне размеров, превышающих критический, но меньших 10^{-7} м, то система будет коллоидной. Если на стадии A^{III} рост кристаллов не прекращается, происходит образование осадков или шлама в объеме [91]. Процесс А является воплощением классической теории кристаллизации (Classical Nucleation Theory – CNT) [99]. При этом на любой стадии процесса А возможен переход на процесс В. Поэтому, гипотетических вариантов возникновения накипи довольно много.

Предполагается, что в гетерогенном процессе В зародыши кристаллов формируются непосредственно на неоднородностях поверхности теплоэнергетического оборудования (дефектах кристаллической решетки стали и других материалов) [90, 99]. Считается, что этот процесс более вероятен, чем гомогенный, поскольку образование двумерных зародышей требует преодоления меньшего энергетического барьера, чем образование трехмерных, при спонтанной гомогенной кристаллизации в объеме [17]. Однако наличие посторонних взвешенных примесей в сетевой воде может приводить и к гетерогенной кристаллизации в объеме (кристаллизация на «затравке») [91, 108]. Этот процесс будет рассмотрен несколько позже.

Вместе с тем, несмотря на расхождения мнений о доминирующем процессе осадкообразования, практически все без исключения авторы единодушны в отношении роли ингибиторов [107, 109]. В водном растворе молекула ингибитора присоединяется либо к первичному кластеру (стадия A^{I}) [95, 99, 102, 104, 110, 204], либо к зародышу кристалла (стадия A^{II}) [103–105, 205], тормозя их рост. В первом случае должен наблюдаться так называемый «пороговый эффект» [100, 204]. Согласно классической теории зародышеобразования CNT [99] кластеры, не достигшие критического размера (от 1 до 40 нм), термодинамически неустойчивы и должны довольно быстро распадаться. Молекула ингибитора, присоединяясь к такому кластеру, по мнению некоторых авторов [100], тормозит их рост и не дает достичь критических размеров. Такой кластер распадается, а молекула ингибитора высвобождается для присоединения к следующему спонтанно образующемуся по соседству кластеру, способствуя его распаду. Так, переходя от одного кластера к другому, молекулы ингибитора тормозят весь процесс на субстехиометрическом уровне. Следует отметить, что экспериментально существование короткоживущих ассоциатов (кластер-ингибитор) пока никем не доказано, механизм

препятствования ингибитора росту кластера непонятен, но, несмотря на это, данная гипотеза приобрела большую популярность.

Гипотеза присоединения ингибитора к зародышу кристалла (второй случай, стадия A^{II}), превысившему критические размеры (стадия A^{III}), имеет косвенные экспериментальные подтверждения. Согласно этой гипотезе, молекулы ингибитора необратимо сорбируются отдельными центрами роста зародыша, превысившего критические размеры (ребра, грани, дефекты и т.д.) и блокируют их [101]. При этом небольшое количество ингибитора также вызывает задержку роста на субстехиометрическом уровне, но, в отличие от предыдущего варианта (присоединения к первичному зародышу) ингибитор расходуется. Непосредственно локализацию ингибитора экспериментально никому установить не удавалось, но косвенно этот эффект подтвержден многочисленными наблюдениями искажения формы кристаллической решетки кристаллов кальцита и гипса (изменение морфологии кристалла), выделенных в присутствии ингибитора, по сравнению с опытами без него, а также установленным фактом сорбции ингибиторов на поверхности кальцита и гипса [107, 108]. В некоторых случаях присутствие ингибитора приводило к изменению кристаллической формы осадка, например, вместо кальцита начинал выделяться ватерит [105, 205]. Дополнительное подтверждение было получено в многочисленных опытах авторов [101, 207] на макрокристаллах малорастворимых солей. Ими было показано, что рост затравочных макрокристаллов кальцита, гидроксиапатита и других малорастворимых солей действительно тормозится в присутствии фосфонатов и полиакрилатов.

Помимо блокировки роста кристаллов в литературе рассматриваются еще два вспомогательных механизма: изменение электрокинетического потенциала и комплексообразование. Обнаружено, что сорбция полиакрилатов на кальците [208–210] и фосфонатов на гипсе [211] приводит при определенных условиях к увеличению электрокинетического потенциала зародышей кристаллов карбонатов и сульфатов кальция (к повышению их одноименного электростатического заряда) и торможению процесса агрегации соответствующих коллоидных частиц (стадии A^{IV} и A^V).

Наконец, некоторые авторы полностью или частично приписывают эффект ингибирования процессу комплексообразования между ионами кальция и антискалантом [212–215]. Действительно, фосфонаты (в большей степени) [216] и поликарбоксилаты (в меньшей степени) [217] склонны к образованию устойчивых водорастворимых

комплексных соединений с ионами кальция. Однако этот эффект может быть значимым либо при малых степенях пересыщения, либо при больших концентрациях ингибитора.

В итоге, можно отметить, что существует общее представление о том, что ингибиторы образования отложений могут действовать в водной среде одним из нескольких возможных путей:

1) ингибитор солеотложения изменяет химический потенциал осаждающейся соли путем комплексообразования (маскируя такие катионы, как Ca^{2+} и Ba^{2+});

2) ингибитор адсорбируется на центрах кристаллизации малорастворимых солей (что снижает скорость достижения зародышами критического размера и уменьшает скорость появления накипи);

3) ингибитор придает значительный электростатический заряд центрам кристаллизации отложений и тем самым замедляет их агрегацию из-за электростатического отталкивания коллоидных частиц малорастворимых солей;

4) ингибитор адсорбируется на растущих кристаллах, нарушая и/или ингибируя их дальнейший рост.

Вполне вероятно, что эффективные ингибиторы могут осуществлять своё действие более чем по одному из вышеперечисленных направлений. Но как только в любой реальной системе происходит пересыщение, выпадение осадков становится неизбежным, независимо от достоинств любого известного ингибитора [218].

В то же время за последнее десятилетие были получены обширные экспериментальные данные, которые либо противоречат перечисленным выше формулировкам, либо не получают разумного объяснения в их рамках. Таким образом, настоящий раздел посвящен противоречиям между теоретическими представлениями и практикой использования ингибиторов солеотложений.

1.4.2. Некоторые противоречия и несоответствия между теорией и реальным поведением ингибиторов солеотложения

Противоречивость данных об эффективности ингибиторов. Наша исследовательская группа, которая в течение последних пяти лет занимается планомерным исследованием сравнительной эффективности промышленных ингибиторов в соответствии с Протоколом NACE[219, p. 0374–2007], столкнулась с фактами, которые противоречат большинству вышеупомянутых механизмов ингибирования солеотложений. Прежде всего, в разных публикациях наблюдается

большое несовпадение рядов эффективности для одного и того же набора реагентов, испытанных в примерно одинаковых условиях по отношению к одним и тем же осадкам [220, 221]. Например, различные исследовательские группы указывают для ингибирования отложения CaCO_3 обратные последовательности эффективности ингибиторов. В частности, для традиционных реагентов ОЭДФ и РА, а также для новых PESA и PMA, одна группа представляет следующий ряд активности ингибиторов: ОЭДФ > PESA (1,500 Да) > PMA (600 Да) > РА (1,800 Да), в то время как другая приводит такой ряд: РА (1,800 Да) > PMA (600 Да) > ПЭС (1,500 Да). При этом для пары ОЭДФ/ПА разнообразие оценок ингибирующей активности по отношению к CaCO_3 варьируется от ОЭДФ >> РА (1,800 Да) к РА (2,000 Да) ~ ОЭДФ, и даже к ОЭДФ < ПА (2,000 Да). Сходное противоречие наблюдается и в отношении ОЭДФ и АТМФ: АТМФ >> ОЭДФ; НТФ ~ ОЭДФ и НТФ << ОЭДФ [220]. Точно так же в случае ингибирования отложения гипса одна исследовательская группа сообщает, что PMA (600 Да) > РА (1800 Да) > PESA (1500 Да), в то время как другая приводит такую последовательность: PESA (1500 Да) ≥ РА (1800 Да) ≥ PMA (600 Да) [108]. Только частично это расхождение полученных данных может быть объяснено различиями в методах измерения или в условиях образования отложений. Исходя из выше сказанного, можно сделать вывод, что существует некая важная экспериментальная особенность, которой большинство исследователей пренебрегают, но которая, как представляется, имеет ключевое значение для конечного экспериментального результата.

Нарушение роста кристаллов. Второе явное несоответствие теории было обнаружено в наших тестах, проведенных по протоколу NACE для гипса в присутствии нескольких фосфонатов и поликарбоксилатов. Была получена следующая последовательность эффективности действия ингибиторов: МАА ~ НТФ > PESA (400–1500 Да) > PASP (1000–5000 Да) > РА (3000–5000 Да) ~ ОЭДФ ~ ФБТК [221]. Однако данные сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), полученные для соответствующих отложений, ясно указывают на то, что морфология кристаллов гипса изменяется не «лучшими» ингибиторами (НТФ, PESA МАА, PASP), а наименее эффективным ФБТК [221] (Рисунок 1.31).

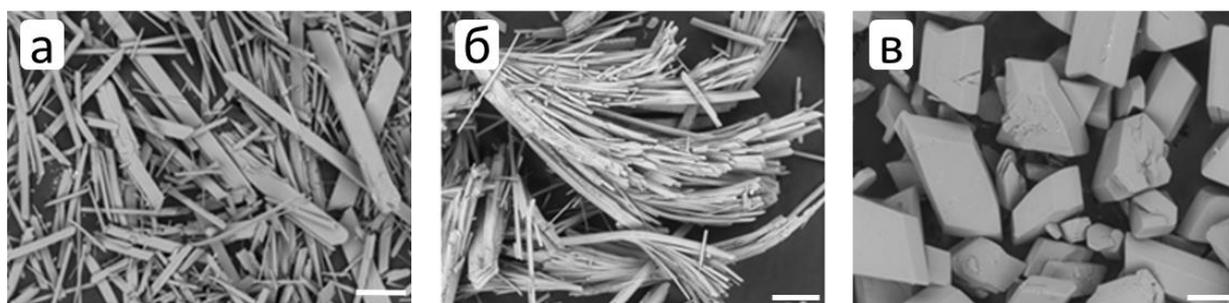


Рисунок 1.31 – Изображения, полученные методом СЭМ (x100), кристаллов гипса, выделенных из гипсовых рассолов, в холостом эксперименте (а) и в присутствии 0.5 мг·дм⁻³ PASP (б) и ФБТК (в). Шкала соответствует 200 мкм

Кроме того, подобный эффект наблюдался уже в 2011 году в работе [222], но тогда эта работа не получила должной оценки. В этом масштабном и систематизированном исследовании было показано, что способность ингибиторов замедлять образование отложений гипса снижается в следующем ряду: НТФ > ОЭДФ >> ЭДТА > лимонная кислота.

Тем не менее, по данным этого исследования, ЭДТА и лимонная кислота с незначительной ингибирующей активностью продемонстрировали наибольшее искажение структуры кристаллов гипса, в то время как «лучший» антискалант НТФ не показал никаких заметных изменений в морфологии кристаллов.

Если нарушение структуры кристалла рассматривается как неоспоримое свидетельство (или подтверждение) ингибирования процесса накипеобразования за счет блокировки центров роста кристаллов молекулами ингибитора, то разумно ожидать, что «самые эффективные» реагенты вызовут самое значительное нарушение структуры, а «самые неэффективные» – незначительное, если вообще вызовут какое-либо. В противном случае это нарушение структуры не может рассматриваться в качестве доказательства. В нашем случае было продемонстрировано отсутствие прямой корреляции между эффективностью ингибитора и нарушением структуры кристаллов. Полученные результаты не отрицают замедления роста кристаллов за счет сорбции ингибитора на их поверхности. В то же время это свидетельствует о том, что, по крайней мере, в некоторых случаях это искажение не является определяющим фактором в процессе ингибирования солеотложения. Следует отметить, что в 2020 году независимая исследовательская группа пришла к сходному выводу при изучении процесса осаждения CaCO₃ в присутствии ФБТК: эффект ингибирования ФБТК при катодной поляризации не

имеет очевидной связи с эффектом нарушения формы кристаллов, вызванным ФБТК [223].

Дзета-потенциалы. Третье несоответствие теоретическим данным связано с электростатическим отталкиванием. Действительно, некоторые авторы сообщают об увеличении при определенных условиях дзета-потенциалов (ζ) кальцита и гипса в присутствии полиакрилатов и фосфонатов [208–211]. Тем не менее, в наших исследованиях с использованием НТФ, PESA, МАА, PASP, ОЭДФ, РА и ФБТК (протокол NACE) для ингибирования образования CaCO_3 [221] и $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [223] было обнаружено, что дзета-потенциалы для всех ингибиторов находятся в пределах $0 > \zeta > -15$ мВ, в то время как для стабилизации коллоидного раствора требуется не менее $30 \text{ мВ} > \zeta$ [224]. В то же время было выявлено явное отсутствие корреляции между дзета-потенциалом и эффективностью ингибирования [108, 225]. Аналогичный результат был получен ранее в независимом исследовании Ли с соавторами [226]. Авторы сообщают, что фосфонаты не оказывали очевидного влияния на дзета-потенциал CaCO_3 . Поэтому, электростатический фактор, по всей видимости, не влияет на замедление процесса образования отложений, по крайней мере, в статических испытаниях.

Комплексообразование. Четвертое несоответствие теории и практики связано с комплексообразованием. Фактически все ингибиторы (поликарбоксилаты, полифосфаты, фосфонаты) способны образовывать комплексы с ионами кальция, бария и магния [216, 217]. Некоторые авторы приписывают эффективность ингибирования эффекту маскирования [212–215]. Впрочем, очевидно, что этот эффект не может повлиять на общую концентрацию Ca^{2+} или Ba^{2+} из-за стехиометрии: 1 моль ингибитора обычно приходится на 1000 молей катиона щелочноземельного металла. Следовательно, антискаланты не могут увеличивать растворимость накипи и замедлять ее образование посредством механизмов комплексообразования. При этом взаимодействие кальция и фосфоната может стать критическим для самого ингибитора. Некоторые фосфонаты, такие как НТФ, ОЭДФ, как известно, образуют нерастворимые соли кальция и бария [227–231]. Эти ингибиторы очень чувствительны к избытку катионов щелочноземельных металлов. Кроме того, в отличие от полиакрилатов, для фосфонатов ключевое значение приобретает тот фактор, в какой рассол (катионный или анионный) первоначально, до смешения, помещается ингибитор во время проведения испытаний по изучению его ингибирующей активности [232]. Таким образом, данная особенность может вызвать

определенные разногласия в оценке относительной эффективности, и будет рассмотрена далее.

Проблемы при переходе от лабораторного применения ингибиторов к промышленному

Последний, но не менее важный вопрос, связан с промышленным внедрением ингибиторов. До сих пор неясно, почему реагенты, демонстрирующие отличную эффективность в лаборатории, иногда оказываются не столь эффективными в промышленности, хотя специфические условия промышленного объекта (жесткость воды, химический состав воды, рН, температура и т.д.) тщательно копируются и воспроизводятся в лабораторных условиях. Частично разногласия между лабораторными и промышленными испытаниями могут возникать из-за несоответствующей процедуры лабораторного испытания [233, 234]. Действительно, обычно такие испытания проводятся с пересыщенными водными растворами малорастворимых солей, приготовленными «одномоментно», путем смешивания концентрированных рассолов кальция (бария) и сульфатов (карбоната) с раствором ингибитора, см. например [219]. Этот метод испытаний эффективен для последующего применения на некоторых нефтехимических предприятиях. Но в процессах обратного осмоса и в испарительных установках насыщение питающего питательного раствора происходит в течение некоторого времени, и пересыщение происходит постепенно. Следовательно, экстраполяция статических экспериментов на динамические системы является достаточно условной. Это было продемонстрировано в нашем сравнительном исследовании эффективности ингибитора, не содержащего фосфонатов и фосфора, статическими и динамическими методами [233]. Шемер и др. [234] справедливо отметили, что ни один тест не способен оценить влияние всех параметров сразу. Следовательно, сочетание различных видов испытаний позволит гораздо больше полагаться на результаты таких исследований. Поэтому, еще только предстоит большая работа по разработке системы лабораторных исследований ингибирующей активности, которая позволит обеспечить надежную оценку и отбор на пути от лаборатории к конкретному промышленному объекту. Однако серьезные расхождения между выводами, сделанными различными исследовательскими группами по одному и тому же методу, по одному и тому же набору реагентов и по одному и тому же типу отложений, сформировавшихся в сходных условиях, свидетельствуют о том, что проблема

заключается не только в выборе правильной методологии из числа существующих. Нельзя исключить, что какой-то, пока неизвестный, но важный параметр не принимается во внимание. А включение этого параметра в перечень общепринятых характеристик промышленного объекта, например, соленость и т.д., также может стать решением.

Некоторые очевидные недостатки современных представлений о механизмах ингибирования

Помимо проблем, связанных с вышеупомянутыми противоречиями в данных, существуют некоторые пробелы в механизмах ингибирования при пороговых концентрациях. Прежде всего, непонятно, почему реагенты, столь различные по своей химической природе и молекулярной массе, такие как поликарбоксилаты (полиакрилаты, полиаспартаты, полисукцинаты) и фосфонаты, обеспечивают субстехиометрическое ингибирование, в то время как классические поликарбоксилатные хелаторы, такие как ЭДТА, ДТПА, лимонная кислота – нет?

Другой недостаток связан с зависимостью эффективности ингибитора от его концентрации при постоянной температуре (Рисунок 1.32).

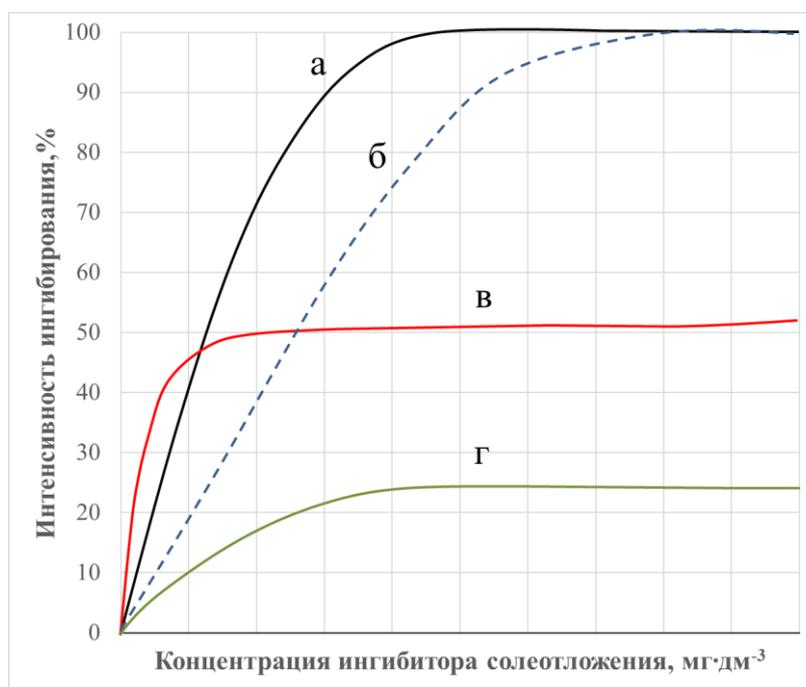


Рисунок 1.32 – Типичные зависимости ингибирующей активности (в %) от дозировки (мг·дм⁻³) при постоянной температуре для четырех различных реагентов: а, б, в и г

Типичные кривые «а» и «б» достаточно распространены и понятны, представляя собой более эффективный («а») и менее эффективный ингибитор («б»), в конце концов, достигающие 100% эффективности, остающейся далее постоянной.

Однако, кривые «в» и «г» также встречаются очень часто [215, 220, 221, 235], хотя остаются совершенно непонятными. По какой-то неясной причине эффективность ингибитора быстро растет, но затем становится постоянной, при этом оставаясь значительно ниже 100%. Кривые «а» и «б» обычно интерпретируются как относящиеся к «хорошему» и «плохому» ингибиторам соответственно. Ни один из известных механизмов (блокировка образования центров кристаллизации, деформирование кристаллов, дзета-потенциал, комплексообразование) не способен объяснить такое необычное поведение, о котором свидетельствуют кривые «в» и «г». Наконец, стоит обратить внимание на интересный эффект синергизма ингибиторов. В некоторых недавних публикациях сообщается о синергизме ряда смесей ингибиторов солеотложения [236–239]. Примечательно, что синергетический эффект их действия обнаруживается скорее в смесях фосфонат/полиакрилат, чем в комбинациях различных фосфонатов или разных полиакрилатов. В то же время ни один из известных механизмов ингибирования не объясняет этот эффект, а исследования различных смесей в последнее время проводятся на эмпирическом уровне.

Все перечисленные выше противоречия и очевидные пробелы в понимании процесса ингибирования солеотложений побудили нас искать новые механизмы ингибирования в объеме пересыщенных водных растворов малорастворимых солей.

Выводы к литературному обзору и постановка задачи

1. Анализ литературы показывает, что использование микрожидкостных технологий имеет серьёзные перспективы в препаративной органической химии, тем самым открывая новые направления исследований, которые невозможны с использованием традиционных методов.

2. Полный многостадийный цикл получения целевого продукта в условиях микропотока в литературе практически не представлен и крайне мало примеров синтеза флуоресцентных маркеров и, в частности, не представлены производные 1,8-нафталимида.

3. Ингибиторы солеотложения ранее не получали в условиях микропотока.

4. Выявлено, что данные об эффективности одних и тех же ингибиторов имеют значительное расхождение у различных исследовательских групп, а также общепринятые представления о механизме действия ингибиторов солеотложения не согласуются с получаемыми экспериментальными результатами.

5. Установлено, что современные физико-химические методы анализа, такие, как лазерное динамическое светорассеяние, прямое использование счётчика частиц в жидкой фазе, а также метод флуоресцентной визуализации распределения ингибитора солеотложения в рабочей системе не использовались для уточнения теории действия ингибиторов в объёме водной фазы.

Постановка задачи

Общая постановка задачи заключается в получении новых, не описанных ранее флуоресцентных ингибиторов солеотложений, и в решении с их помощью проблем: а) мониторинга ингибиторов на производстве и б) проблем теории ингибирования на основе нового подхода – прямой визуализации ингибитора в процессе формирования осадка. Соответственно, эта общая задача включает в себя ряд локальных задач:

1. Разработки методов получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения двух видов: флуоресцентных α -гидроксисифосфонатов и полимерных, на основе акриловой и аспарагиновой кислоты.
2. Разработки полной схемы синтеза флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида в условиях микропотока, начиная с ангидрида 1,8-нафталениевой кислоты, а также метода получения полимерных флуоресцентных ингибиторов солеотложения в условиях микропотока.
3. Изучения оптических свойств и ингибирующей способности синтезированных ингибиторов в условиях лабораторных, стендовых и опытно-промышленных испытаний.
4. Визуализации флуоресцентных ингибиторов в модельных системах «пересыщенный раствор малорастворимой соли» в статических условиях и «концентрат малорастворимой соли – мембрана» в процессе работы установки обратного осмоса.
5. Уточнения на основе полученных сведений теории действия ингибиторов минеральных отложений.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ СОЛЕОТЛОЖЕНИЯ

Несмотря на наличие большого ассортимента коммерчески доступных органических флуоресцентных красителей, количество эффективных (обладающих высоким квантовым выходом) органических флуорофоров для водных сред невелико. Это обусловлено влиянием кислотно-основных свойств водных сред и наличием ионов металлов d-элементов (Fe^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}), выступающих в роли гасителей флуоресценции. Очень хорошо соответствует описанным выше требованиям хромофорная система 1,8-нафталимида. Производные 1,8-нафталимида находят широкое применение в практике органической химии. Биологическая активность N-замещенных нафталимидов изучается с начала 1940-х годов XX века. Их фотофизические свойства используются в различных отраслях. Областью их применения являются органические светоизлучающие диоды, лазерные активные среды, потенциальные светочувствительные биологически активные вещества, эффективные фотохимические инактиваторы на основе оксидов для борьбы с вирусами, включая вирус простого герпеса и ВИЧ, а также флуоресцентные красители для синтетических полимеров и текстильных материалов [240–247].

До настоящего времени в литературе нет упоминания о синтезе производных 1,8-нафталимида в микрожидкостных реакторах. Поэтому основной целью проведенного исследования является разработка способов получения новых флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида с применением микрофлюидных технологий. С первого по третий раздел представлены исследования по синтезу флуоресцентных маркеров и полученных с их использованием полимерных ингибиторов солеотложения. Изучены оптические и прикладные свойства, а также проведено сравнение различных подходов к их получению.

Как было показано в литературном обзоре (глава 1), флуоресцентные бисфосфонаты на оптической платформе 1,8-нафталимида не описаны. В разделе 4 данной главы описаны синтетические подходы к их получению, кроме того настоящее исследование направлено на понимание влияния длины спейсера между флуоресцентной группой и бисфосфонатом на оптические свойства, геометрию и стабильность комплексов кальция (II), константы протонирования.

В последнем разделе представлен новый подход к анализу широко используемых фосфонатных ингибиторов солеотложения. Данный подход основан на флуоресцентном

селективном анализе концентрации фосфонатов в водной среде за счет флуоресцентного мономера на основе 1,8-нафталимида, введенного в состав криогеля. Рассмотрен синтез и спектральные свойства нового бифункционального водорастворимого мономера полиамина/нафталимида и криогеля, содержащего данный мономер. Показано, что разработанный лиганд самостоятельно, как в растворе, так и в составе полимерных матриц, образует стабильные комплексы с различными фосфонатами, характеризуемый интенсивным флуоресцентным сигналом.

2.1. Синтез исходных флуоресцентных мономеров, в том числе с применением микрофлюидных технологий

Содержание раздела опубликовано в работах [245, 248–253].

Флуоресцентные ингибиторы солеотложения могут быть получены с использованием мономеров двух типов: содержащего аллильную связь для радикальной сополимеризации с акриловой кислотой и содержащего концевую первичную аминогруппу для ковалентного введения в состав, например, полиаспарагиновой кислоты.

Для внедрения в промышленность разрабатываемых флуоресцентных маркеров важно подобрать оптимальную технологию производства, поэтому отработка синтетических методик проводилась в стеклянных реакторах периодического действия различного объема (от 50 до 1000 мл) с интенсивным механическим перемешиванием, которые в дальнейшем будут называться колба, а также ряд соединений был получен в условиях микропотока. Для разработки методик анализа производных 1,8-нафталевого кислоты методом ВЭЖХ-УФ и построение градуировочных графиков была осуществлена наработка аналитических стандартов промежуточных веществ и целевых соединений.

Получение флуоресцентных мономеров на основе 1,8-нафталимида, содержащих аллильную группу, проводилось согласно схеме, приведенной на рисунке 2.1, из 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида **2** по реакции N-ацилирования с последующим замещением галогена на алкокси- или аминогруппу.

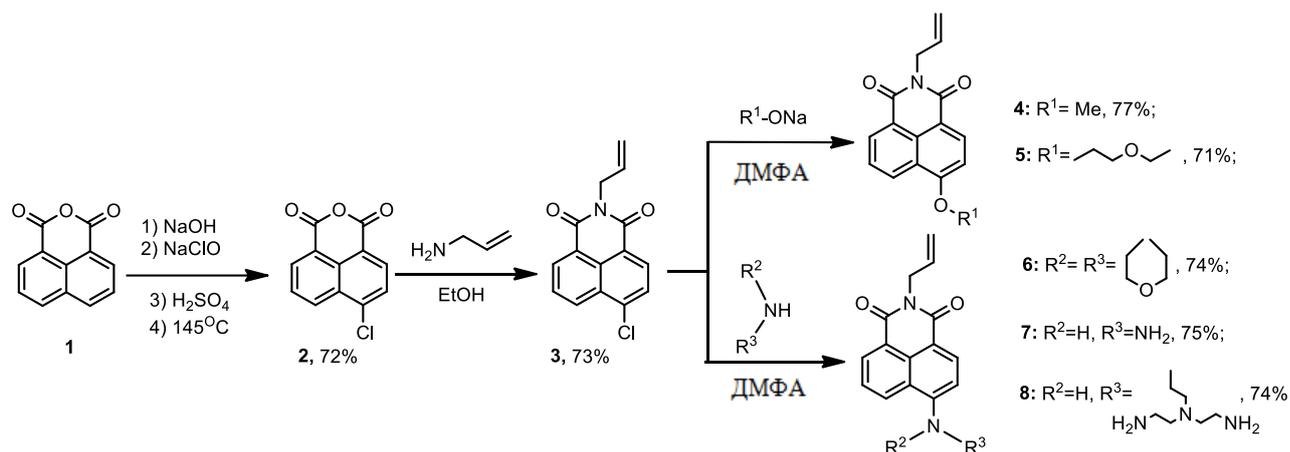


Рисунок 2.1 – Схема синтеза флуоресцентных мономеров, содержащих аллильную группу. Выходы указаны для классических условий синтеза

В качестве целевых соединений для ковалентного введения в состав биоразлагаемого ингибитора солеотложения полиаспарагиновой кислоты были выбраны производные 1,8-нафталимида, содержащие первичную аминогруппу, полученные по общей схеме (рисунок 2.2), исходя из 4-хлор-1,8-нафталинового ангидрида **2**.

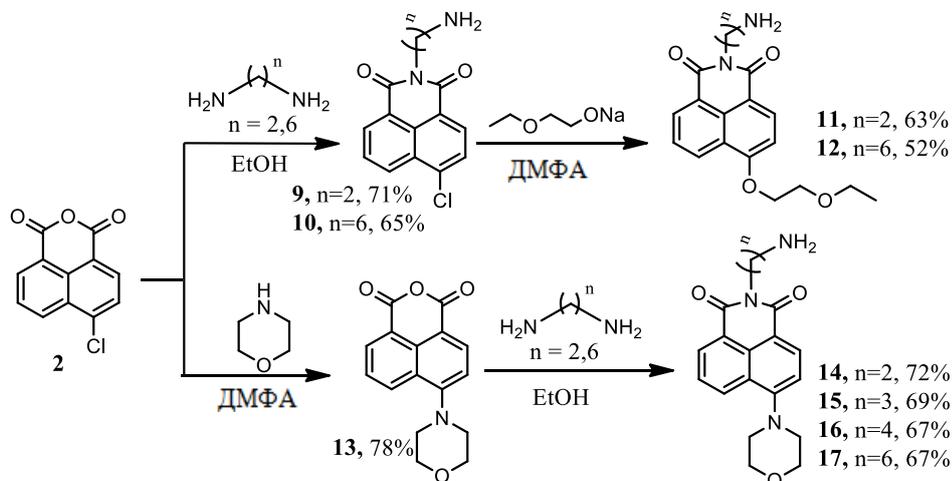


Рисунок 2.2 – Общая схема синтеза производных 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу. Выходы указаны для классических условий синтеза

Варьирование заместителя в 4-ом положении нафталинового ядра позволяет менять оптические свойства флуорофора. Соединение **7** было использовано для получения мономеров, обладающих более глубокой окраской (Рисунок 2.3).

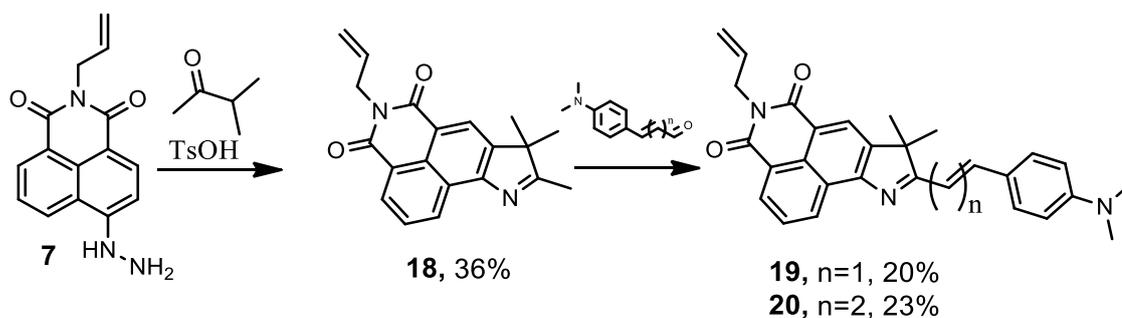


Рисунок 2.3 – Схема синтеза флуоресцентных мономеров **19**, **20**

Для сравнения оптических свойств полученных мономеров были синтезированы соответствующие производные ксантеновых красителей. Их получали из коммерчески доступного флуоресцеина по следующей схеме (Рисунок 2.4).

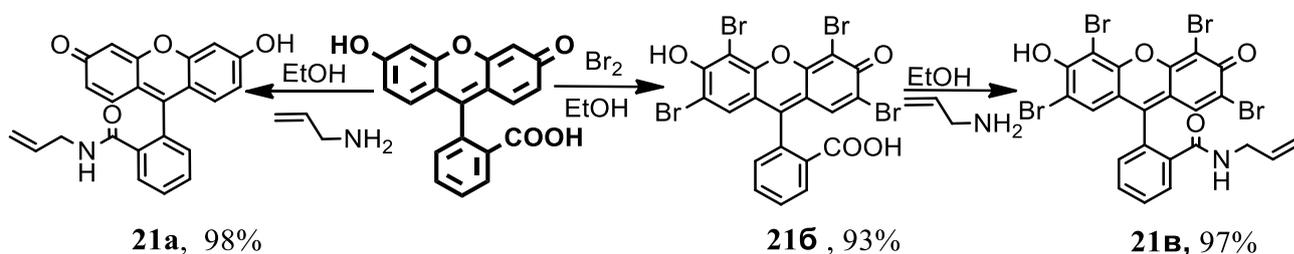


Рисунок 2.4 – Схема синтеза флуоресцентных мономеров из ряда ксантеновых красителей

Все полученные флуоресцентные мономеры были использованы для введения в состав полимерных ингибиторов солеотложения.

Применение методики ВЭЖХ-УФ для анализа производных 1,8-нафталевой кислоты

На следующем этапе исследования проводилась разработка методик анализа производных 1,8-нафталевой кислоты и флуоресцентных маркеров на их основе методом ВЭЖХ-УФ и построение градуировочных графиков. Для этого полученные в колбе соединения были дополнительно очищены методом флэш-хроматографии на сухой колонке. Полученные образцы в дальнейшем были использованы в качестве стандартов при разработке аналитических методик.

Использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ. За основу взяли унифицированную методику, предложенную ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова» [254].

Пример идентификации пиков в реакционной массе ацилирования этилендимина соединением **2** по времени удерживания компонентов приведен на Рисунке 2.5. Из приведенных данных следует, что по времени появления пиков на хроматограмме пробы реакционной массы (рисунок 2.5в) идентифицированы 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида **2** и N-(2-аминоэтил)-4-хлор-1,8-нафталимида. Идентификацию проводили по хроматограммам растворов индивидуальных соединений (Рисунок 2.5а и б). Время удерживания компонентов составляет $t_R \approx 10,37$ и $t_R \approx 8,37$ минут, соответственно (Рисунок 2.5б). Пики компонентов хорошо разрешены, и по применяемой методике можно идентифицировать и количественно оценивать содержание каждого соединения в смеси (Рисунок 2.5в).

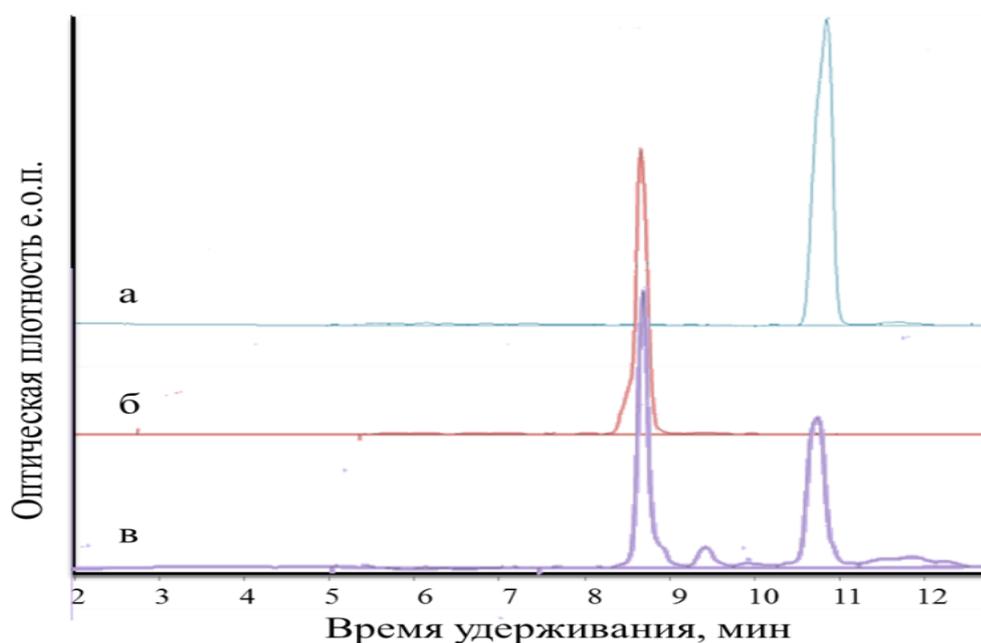


Рисунок 2.5 – Хроматограммы 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида **2** (а), N-(2-аминоэтил)-4-хлор-1,8-нафталимида **9** (б), реакционная масса ацилирования этилендимина соединением **2** (в)

Количественный анализ соединений проводили методом абсолютной калибровки, используя программу обработки хроматограмм МультиХром. Готовили градуировочные растворы стандартных веществ в диапазоне концентраций 0,05 мг/мл до 1 мг/мл. По площадям пиков, усредненным после трех измерений, строили градуировочные графики для количественного определения веществ (Рисунок 2.6). Использовали не менее 5 градуировочных точек. Для примера на Рисунке 2.6 приведен один из используемых градуировочных графиков.

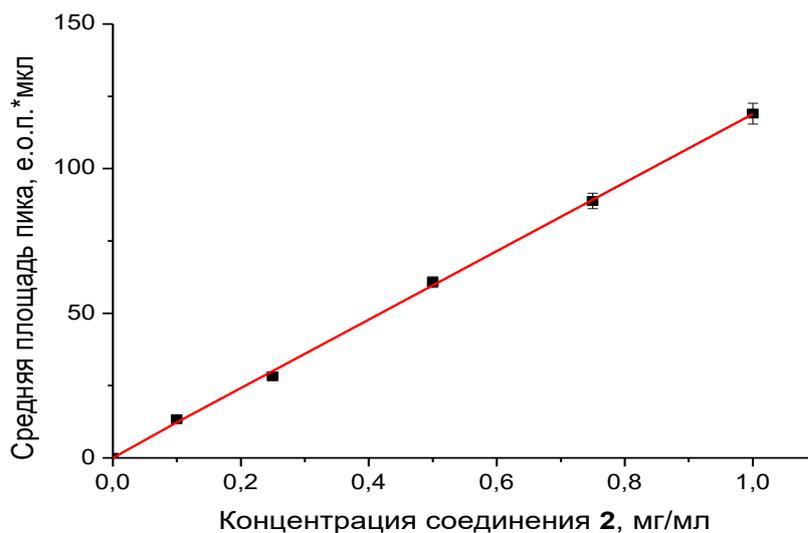


Рисунок 2.6 – График градуировочной зависимости концентрации раствора 4-хлор-1,8-нафталяного ангидрида (**2**) от площади пика на хроматограмме ($s = 0,0084 * S - 0,002$, $R_{\text{корр.}} = 0,9997$)

Синтез производных 1,8-нафталяной кислоты в микрожидкостном реакторе

Синтез проводился в непрерывной, проточной микрореакторной системе Qmix, произведенной компанией CETONI. Для проведения реакции использовался металлический Т-образный смеситель, а также комбинация металлического Т-образного смесителя и стального змеевика длиной от 0 до 1000 мм. Управление насосами, нагревательным элементом и контроль давления в капилляре осуществлялось с помощью пакета программ, предоставленного производителем. Принципиальная схема устройства представлена ниже (Рисунок 2.7). После проведения реакции каждый из образцов реакционной массы собирался в круглодонную колбу, а растворитель отгонялся в вакууме на роторном испарителе. Далее из реакционной массы готовили раствор с концентрацией 0,5 мкл/мл в ацетонитриле. Полученные растворы анализировались методом ВЭЖХ с УФ детектором, по ранее разработанной методике анализа.

Ключевым соединением для обоих направлений работы является синтез 4-Cl-1,8-нафталяного ангидрида **2**. Стадия хлорирования проводилась в микрожидкостном реакторе (Рисунок 2.8).

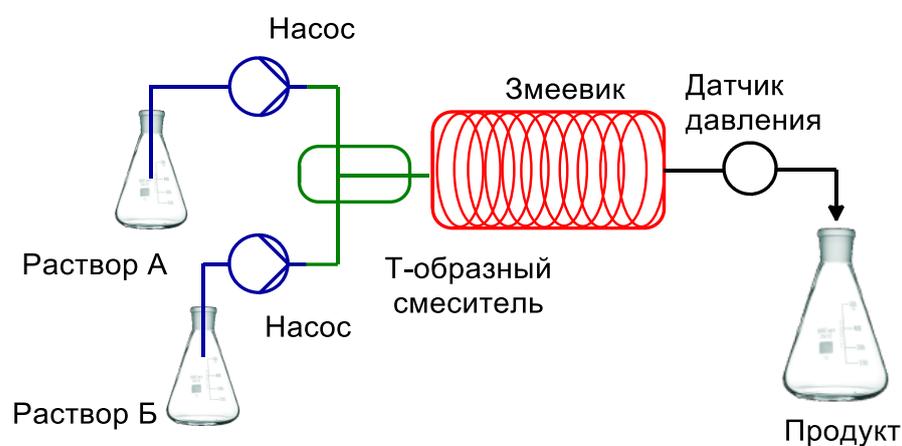


Рисунок 2.7 – Фотография и принципиальная схема проточной микрореакторной системы QMix

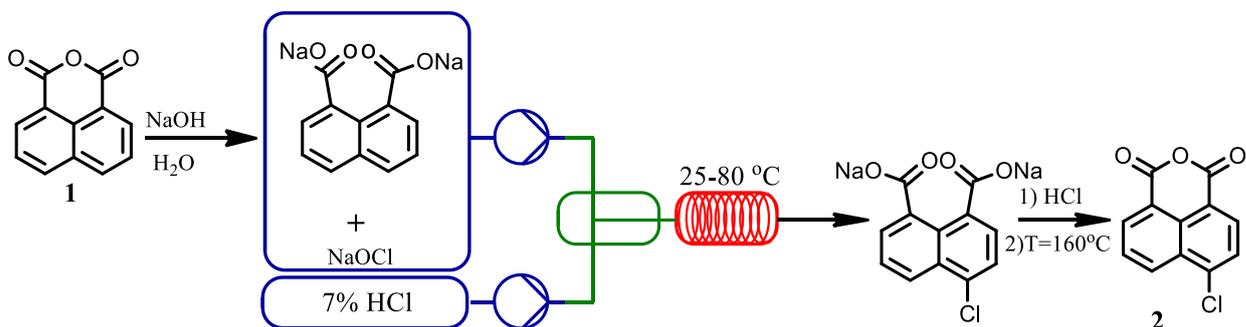


Рисунок 2.8 – Схема синтеза 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида **2** в условиях микропотока

В результате было установлено, что наибольший выход продукта **2** может быть достигнут в температурном диапазоне 57,5-62,5°C и времени пребывания в

микрореакторе в течение 65 секунд. При температуре выше 60°C происходит снижение конверсии исходного соединения. Это связано с разложением гипохлорита натрия, который неустойчив при повышенных температурах (Рисунок 2.9). В то же время синтез в колбе невозможно провести при температуре выше 30°C.

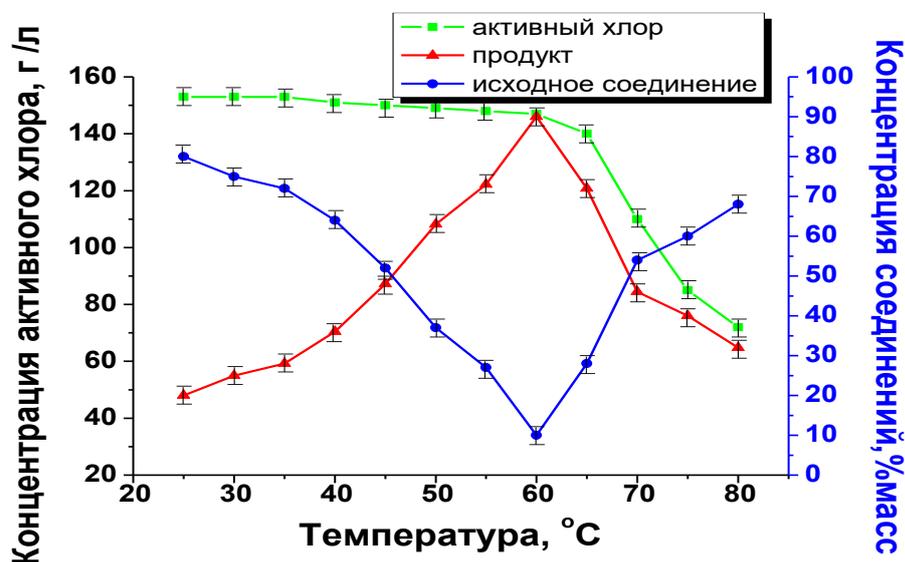


Рисунок 2.9 – Зависимость концентрации веществ от температуры в реакции хлорирования 1,8-нафталевого ангидрида в условиях микропотока

На основании этих данных был проведен эксперимент по измерению концентрации элементарного хлора в условиях синтеза соединения **2**. Гипохлорит натрия проходил через Т-образный смеситель и реакционную колонну при разных температурах со скоростью потока 1 мл/мин. На выходе из микрореактора в образцах гипохлорита натрия определялась концентрация активного хлора методом иодометрического титрования. График зависимости содержания активного хлора в гипохлорите натрия от температуры представлен выше на Рисунке 2.5.

В результате поставленных опытов установлено, что наибольший выход продукта **2** может быть достигнут в температурном диапазоне от 57,5 до 62,5°C и скоростях потоков раствора динатриевой соли нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты и гипохлорита натрия – 2,7 мл/мин и раствора соляной кислоты – 0,135 мл/мин, что соответствует времени пребывания в микрореакторе 65 секунд. При температуре выше 60°C происходит снижение конверсии исходного соединения. Это связано, как отмечалось выше, с разложением гипохлорита натрия, который неустойчив при повышенных температурах. Максимальный выход продукта **2** в условиях микропотока составил 92% при температуре 60°C, в то время как в классических условиях его значение не превышало 73%.

Интенсификация процесса иллюстрируется тем, что при синтезе в микропотоке за 2 часа можно получить в 2,5 раза больше целевого продукта по сравнению с синтезом в колбе объемом 1 литр.

Для получения N-замещенных 4-морфолин-1,8-нафталимидов, флуоресцирующих в зеленой области спектра, было проведено две синтетических стадии. Первая стадия была представлена замещением атома хлора на остаток морфолина по механизму S_NAr . (Рисунок 2.10).

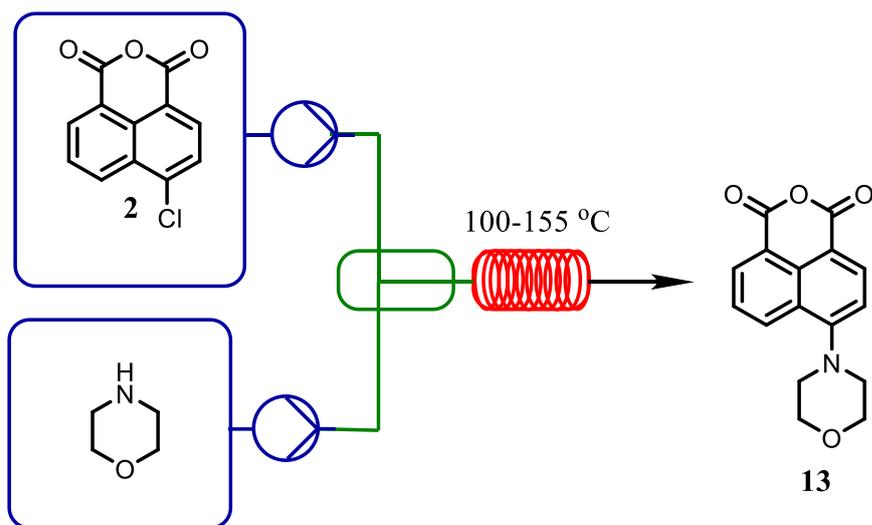


Рисунок 2.10 – Схема синтеза 4-морфолин-1,8-нафталинового ангидрида **13** в условиях микропотока

На первом этапе работы было изучено влияние избытка морфолина на конверсию исходного соединения **2**. Оптимизацию начинали с эквимольных соотношений реагентов с дальнейшим увеличением молярного избытка и концентрации морфолина в реакционной смеси. Скорости потоков реагентов составляли 0,25 мл/мин, 0,5 мл/мин и 1 мл/мин. Оптимальный избыток морфолина лежит в пределах от 10 до 20 эквивалентов морфолина по отношению к одному эквиваленту исходного ангидрида 4-хлор-1,8-нафталевой кислоты. После преодоления оптимума конверсия начинает падать. По-видимому, это связано с понижением полярности среды. При проведении реакции в чистом морфолине наблюдается еще больший спад конверсии исходного соединения **2**, что нехарактерно для реакций, протекающих по механизму S_NAr .

Следующим шагом после оптимизации избыточного количества морфолина в его реакции с 4-хлор-1,8-нафталиновым ангидридом, стало установление оптимальной температуры синтеза ангидрида 4-морфолинил-1,8-нафталевой кислоты. Для этого

растворы с концентрацией 5 мг/мл исходного соединения **2** вводили в реакцию с избытком морфолина (10 эквивалентов) по отношению к количеству соединения **2**. Время пребывания в реакторе составляло 6 мин (при скорости потоков реагентов 0,25 мл/мин). Эксперименты проводили при температурах 100-155°C. Результаты эксперимента представлены на графике (Рисунок 2.11). В соответствии с полученными результатами по зависимости конверсии исходного ангидрида 4-хлор-1,8-нафталевой кислоты от температуры наблюдается рост конверсии с ее увеличением, что обусловлено сравнительно слабой активацией хлорного заместителя карбонильными группами в ангидриде 4-хлор-1,8-нафталевой кислоты для реакций, протекающих по механизму S_NAr . Поэтому для преодоления энергетического барьера реакции требуются более жесткие условия.

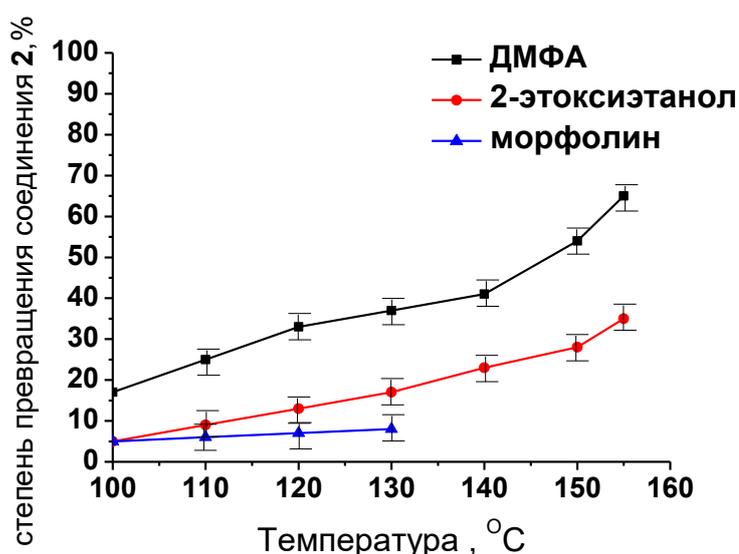


Рисунок 2.11 – Зависимость конверсии соединения **2** от температуры синтеза (реакции в ДМФА, 2-этоксиэтаноле и морфолине)

Дальнейшее повышение температуры реакционной массы до достижения оптимальной конверсии исходных реагентов представлялось невозможным, в связи с конструктивными особенностями микрореактора, накладывающими ограничение на работу с жидкостями под давлением. В соответствии с этим для повышения конверсии было увеличено время пребывания реакционной смеси в микрожидкостном реакторе. Наивысшая конверсия (73%) наблюдается при температуре 155°C и времени пребывания в реакторе 5 часов. Таким образом, проведение реакции в микрожидкостном реакторе нецелесообразно без использования аппаратуры для работы под давлением; при этом

повышенное давление технически намного легче использовать при работе с микрореактором, чем при синтезе в периодическом реакторе.

Следующий этап работы был посвящен исследованию реакции N-ацилирования аллиламина, этилендиамина и гексаметилендиамина ангидридом 4-хлор-1,8-нафталевой кислоты **2** или ангидридом 4-морфолинил-1,8-нафталевой кислоты **13** (Рисунок 2.12).

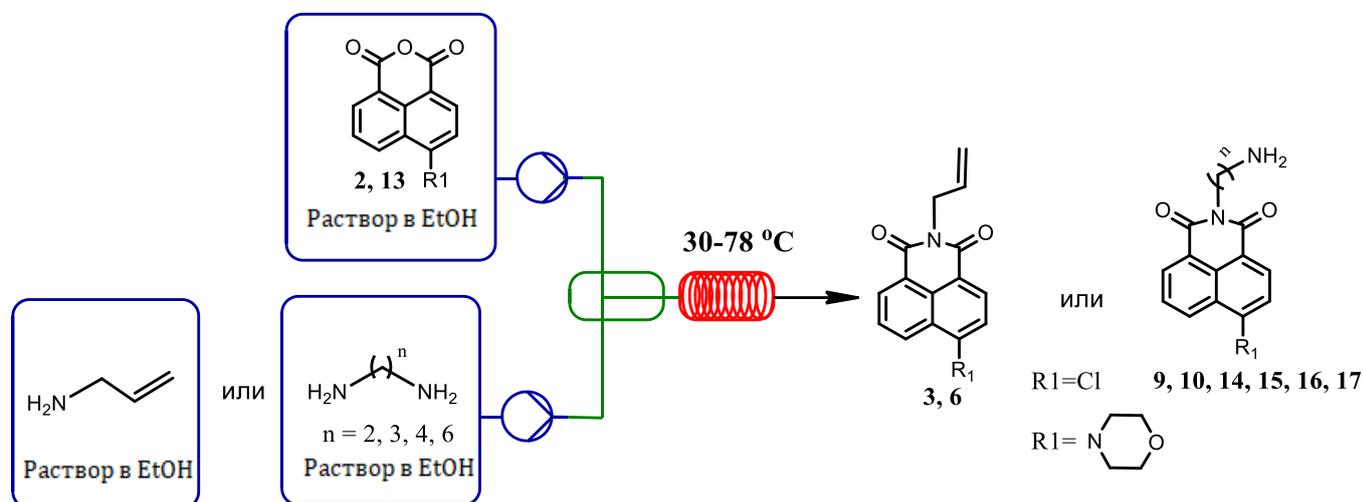


Рисунок 2.12 – N-ацилирование этилендиамина и гексаметилендиамина соединениями **2**, **13**

Оптимизация стадии ацилирования в условиях микропотока состояла в подборе оптимального избытка соответствующего амина, который варьировался в пределах от 1,3 до 18 моль-экв. Температура в смесителе и в реакционной колонне варьировалась от 25 до $78\text{ }^\circ\text{C}$ (Рисунок 2.13).

При ацилировании этилендиамина или аллиламина соединениями **2** и **13** наблюдается плавный рост конверсии от концентрации амина, но в очень узких пределах, не превышавших 2-3%. В то же время, при использовании гексаметилендиамина наблюдается явный оптимум (Рисунок 2.6б). Максимальная конверсия соединения **2** и **13** достигается при 8-10-кратном мольном избытке гексаметилендиамина, при этом образуется продукт с выходом, не превышающим 55%.

Важно отметить, что ацилирование этилендиамина или аллиламина в микропотоке протекает и при низких температурах, в то время как в колбе процесс протекает при кипении растворителя и продолжительность синтеза не менее 2 часов.

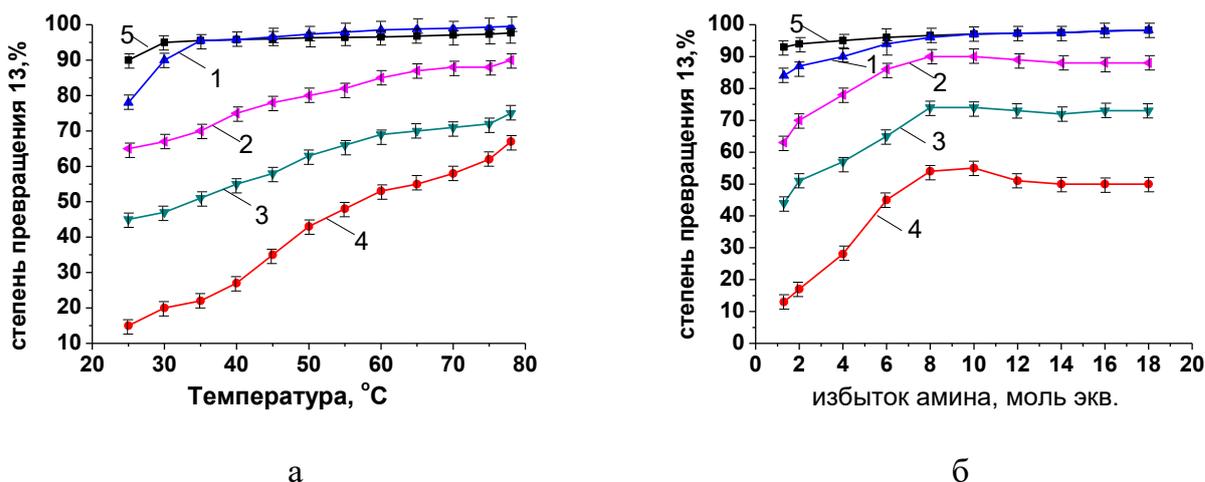


Рисунок 2.13 – Зависимость конверсии исходного соединения **13** от температуры (а) и избытка соответствующего амина (б): этилендиамин (1), триметилендиамин (2), тетраметилендиамин (3), гексаметилендиамин (4), аллиламин (5) (реакция в этаноле)

Далее была проведена серия экспериментов по изменению скорости потоков реагентов, которая варьировалась от 0,1 до 2 мл/мин. При снижении скорости потоков до 0,1 мл/мин при ацилировании этилендиамина соединением **13** конверсия последнего возрастала на 0,5%, а при увеличении скорости потоков до 2 мл/мин плавно падала до 90%. Поэтому, на наш взгляд, лучшими условиями осуществления реакции ацилирования являются: скорость потоков 0,5 мл/мин, избыток амина 5-10 моль экв., температура 78°C.

При сравнении выходов получаемых соединений по реакции N-ацилирования в микропотоке и в колбе видно, что микропоток дает существенные преимущества по выходу соединений **3**, **6**, **9** и **14**, тогда как выход продуктов ацилирования гексаметилендиамина при получении соединений **10** и **15** соизмерим с выходом в колбе (Таблица 2.1).

Кроме того, упрощается процесс выделения целевого продукта.

N-замещенные 4-хлор-1,8-нафталимиды являются промежуточными продуктами при синтезе соответствующих 4-алкокси-1,8-нафталимидов – флуоресцентных маркеров, излучающих в синей области спектра. Синтез соединений **5**, **11**, **12**, **13** проводили по реакции нуклеофильного замещения атома хлора в α -положении нафталинового ядра, в качестве основания и алкилирующих агентов выступали 2-этоксиэтанолат натрия (Рисунок 2.14). Исходя из литературных данных, в качестве растворителя были выбраны N,N-диметилформамид и этилцеллозольв.

Таблица 2.1 – Сравнение выходов продуктов реакции, полученных в условиях микропотока и в колбе

Соединение	Максимальный выход		Соединение	Максимальный выход	
	микропоток, %	колба, %		микропоток, %	колба, %
2	91±1	72±2	12	42±1	52±2
3	86±1	73±2	13	59±1	78±2
5	84±1	71±2	14	93±1	72±2
6	92±1	74±2	15	86±2	69±2
9	91±1	71±2	16	71±2	67±2
10	62±1	65±2	17	68±1	67±2
11	56±1	63±2			

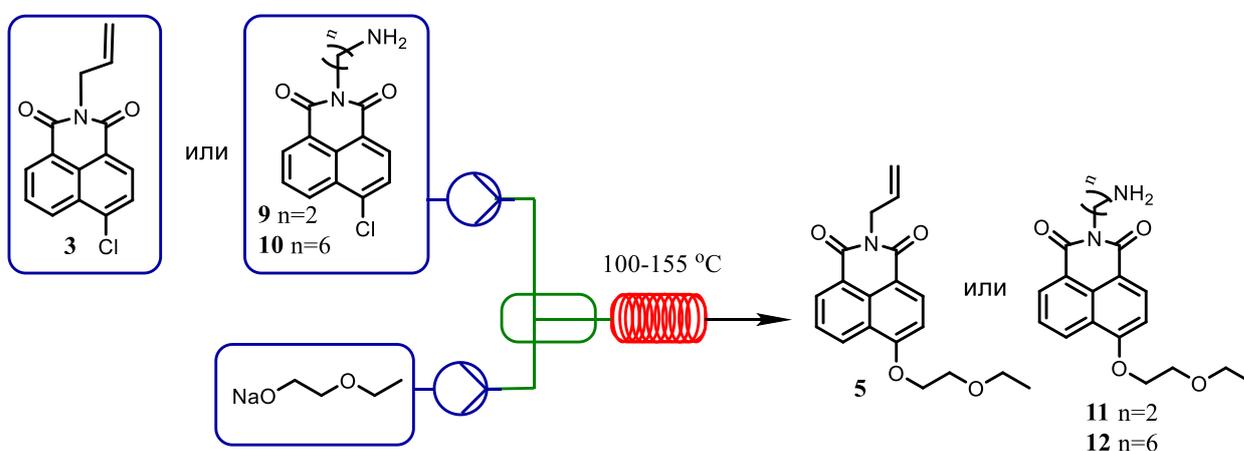


Рисунок 2.14 – Получение N-замещенных 4-алкокси-1,8-нафталимидов

Установлено, что степень превращения исходных соединений возрастала при увеличении мольного избытка основания до пятикратного (Рисунок 2.15а). Далее существенных изменений не наблюдалось. Растворитель ДМФА позволяет достичь большей конверсии в среднем на 20-30% по сравнению с этилцеллозольвом. С уменьшением температуры синтеза наблюдалось сильное снижение конверсии исходного соединения (Рисунок 2.15б).

Максимальный выход соединений **5** наблюдался при скорости потоков реагентов 0,1 мл/мин и составил 84%, что существенно выше, чем выход в классических условиях. В то же время выход для соединений с концевой аминогруппой **11**, **12** в колбе был выше в среднем на 10% (Таблица 2.1).

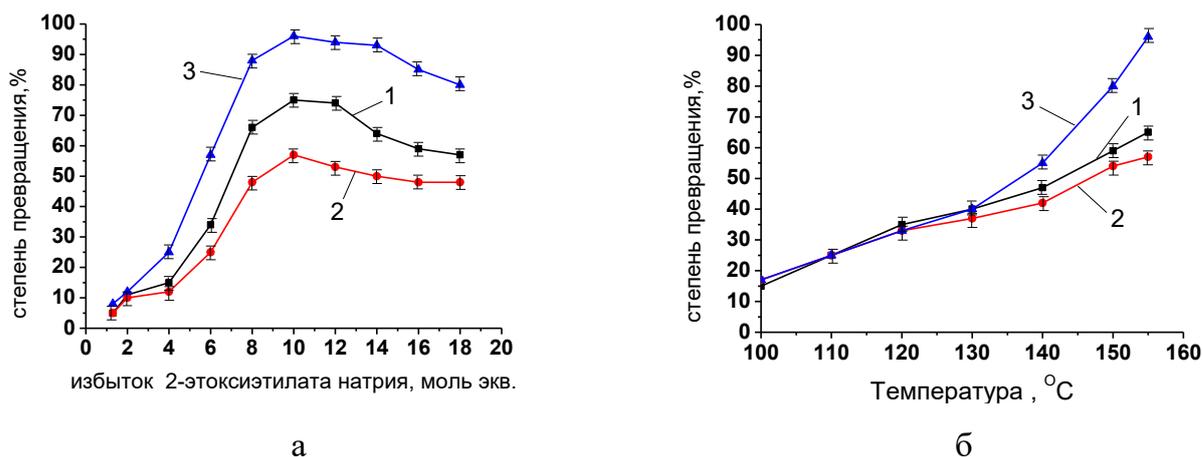


Рисунок 2.15 – Зависимость конверсии исходных соединений **3** (1), **9** (2), **10** (3) от избытка 2-этоксиприлата натрия (а) и температуры (б) (растворитель ДМФА)

В результате, проведено сравнение методов синтеза новых флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида в классических условиях и в микропотоке. Показано, что применение микрофлюидных технологий для синтеза производных 1,8-нафталимида позволяет достичь большей конверсии исходных соединений, получить более высокий выход продукта (в среднем на 10%) и осуществлять синтез в непрерывном режиме.

Синтез в микрофлюидном реакторе производных 1,8-нафталимида реакциями хлорирования, ацилирования и нуклеофильного замещения в ароматическом ядре позволяет быстро и эффективно провести выбор рабочих условий синтеза.

Следующим этапом работы стало получение полимерных ингибиторов солеотложения, содержащих вышеописанные флуоресцентные маркеры и изучение их оптических и прикладных свойств.

2.2. Синтез и исследование флуоресцентных полимерных ингибиторов солеотложения

Содержание раздела опубликовано в работах [248, 255–257]

Первоначально была изучена гомополимеризация акриловой кислоты и сополимеризация с аллилсульфонатом натрия и 2-(N,N-диметиламином) этилмонофумаратом, а затем исследованы условия ковалентного введения флуоресцентных мономеров в состав полимерной цепи. Основной задачей являлось получение низкомолекулярной полиакриловой кислоты с молекулярной массой от 2000 до 4000 Да. Синтез проводили по реакции свободно-радикальной сополимеризации в двух

вариантах: в водно-органической среде и в водном растворе с использованием гипофосфита натрия в качестве регулятора молекулярной массы. Инициатором полимеризации в обоих случаях выступал персульфат аммония в концентрации 0,1-1 масс%.

Первый подход позволяет получать продукт с более узким молекулярно-массовым распределением полимера, не содержащий в своем составе производных фосфора. Но с точки зрения промышленного применения наличие дополнительной стадии удаления органического растворителя существенно сказывается на стоимости процесса. Поэтому второй подход, являющийся технологически более приемлемым, был перенесен в микропоток (Рисунок 2.16).

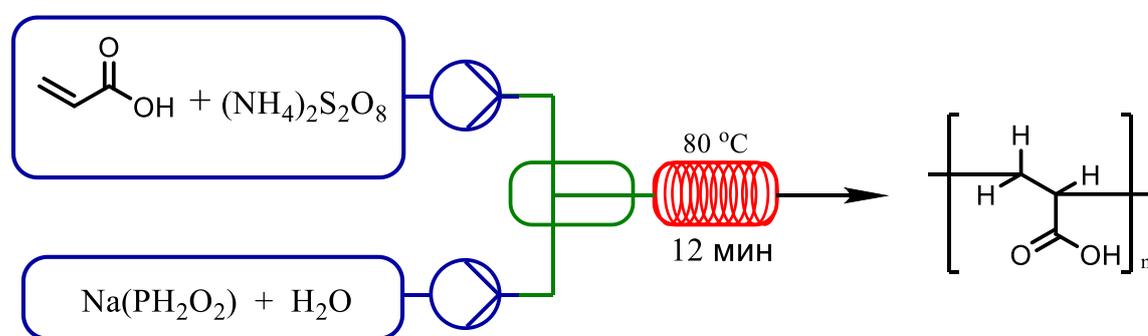


Рисунок 2.16 – Схема получения полимерного ингибитора солеотложения в условиях микропотока

При изучении влияния скорости потока на характеристическую вязкость полимера было обнаружено, что при скорости потока выше 1 мл/мин (что соответствует времени пребывания реакционной массы в реакторе 12 мин), вязкость продукта резко увеличивается, что указывает на то, что реакция полимеризации не заканчивается внутри змеевика и требует для завершения больше времени. Это особенно заметно для растворов, содержащих 30 масс. % акриловой кислоты (Рисунок 2.17).

Низкомолекулярная полиакриловая кислота (молекулярная масса в пределах от 2000 до 4000 Да) была получена путем уменьшения концентрации гипофосфита натрия в растворе **2**. Соответствующие составы исходного раствора представлены в Таблице 2.2 (левая колонка указывает номер выполненного эксперимента) и Рисунке 2.18.

Каждый синтез сопровождался оценкой сухой массы полимера и измерениями характеристической вязкости. Затем была рассчитана среднечисловая молекулярная масса с использованием уравнения Куна-Марка-Хоувинка-Сакурады.

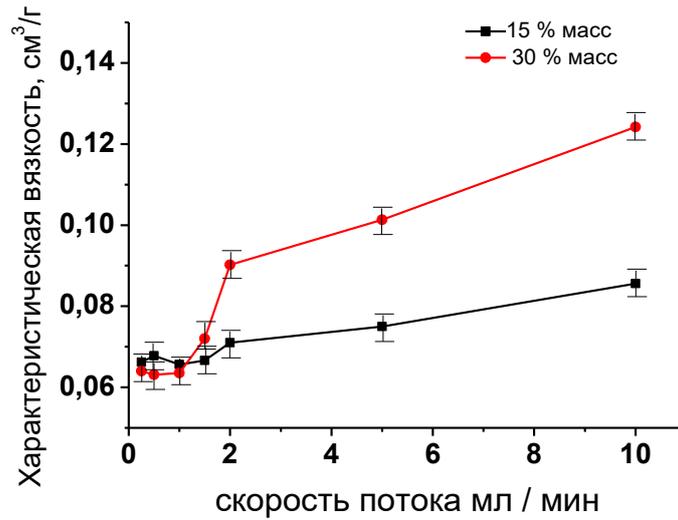


Рисунок 2.17 – Зависимость характеристической вязкости полиакриловой кислоты от скорости потока

Таблица 2.2 – Исходные растворы для синтеза в микрофлюидном реакторе (раствор 1) и в колбе (раствор 2)

№ эксперимента и полимерного ингибитора солеотложения	Соотношение реагентов, масс. %							Характеристическая вязкость, см ³ /г
	раствор 1				раствор 2			
	Соединение 4	Персульфат аммония	Акриловая кислота	Аллил-сульфонат	Вода	Гипофосфит натрия	Вода	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	–	1,0	15,0	–	34,0	1,0	49,0	0,19
2	–	1,0	15,0	–	34,0	2,0	48,0	0,08
3	–	1,0	15,0	–	34,0	3,0	47,0	0,07
4	–	1,0	15,0	–	34,0	3,2	46,7	0,07
5	–	1,0	15,0	–	34,0	3,5	46,5	0,06
6	–	1,0	15,0	–	34,0	3,7	46,2	0,06
7	–	1,0	15,0	–	34,0	4,0	46,0	0,05
8	–	1,0	15,0	–	34,0	4,2	45,7	0,05
9	–	1,0	15,0	–	34,0	4,5	45,5	0,04
10	–	1,0	15,0	–	34,0	5,0	45,0	0,04
11	–	1,0	30,0	–	19,0	3,5	46,5	0,06
12	1	0,1	40,0	–	9,9	0,3	49,7	0,07
13	–	0,1	40,0	–	10,9	0,43	49,5	0,05
14	–	0,1	29,3	0,75	19,9	0,5	49,5	0,05

Продолжение Таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	–	0,1	28,5	1,50	19,9	0,5	49,5	0,05
16	–	0,1	27,7	2,25	19,9	0,5	49,5	0,06
17	0,5	0,1	27,0	3,00	19,4	0,5	49,5	0,06
18	–	0,1	26,2	3,75	19,9	0,5	49,5	0,06
19	0,1	0,1	25,5	4,50	19,8	0,5	49,5	0,07
20 Синтез в колбе	0,1	1,0	15,0	–	34,0	4,3	45,6	0,05
21 Синтез в колбе	–	0,1	15,0	–	10,9	0,43	49,6	0,05
22 Синтез в колбе	0,5	0,1	15,0	–	10,4	0,43	49,6	0,05

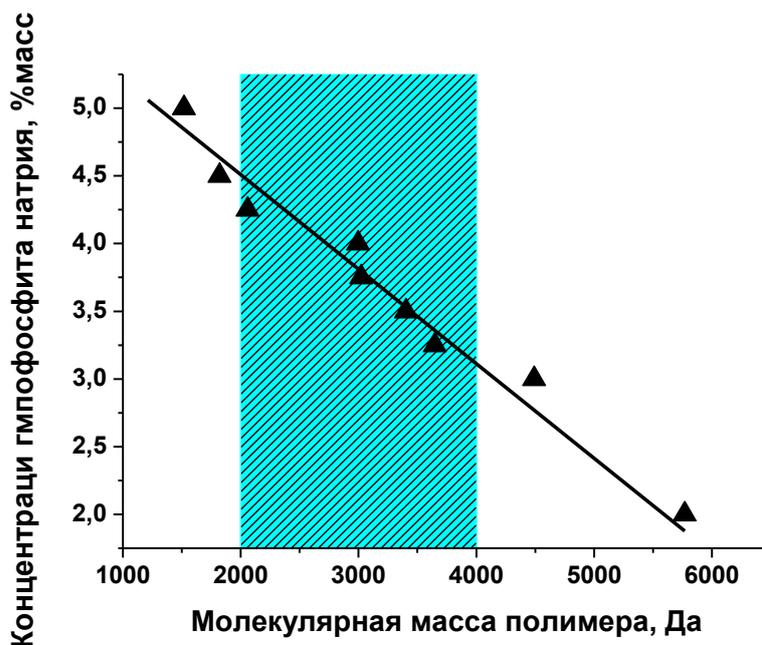


Рисунок 2.18 – Соотношение между содержанием гипофосфита натрия и средней молекулярной массой полиакрилата

В данных условиях были получены сополимеры с различными по структуре флуорофорами, которые отличаются цветом водного раствора и интенсивностью флуоресценции (Рисунок 2.19).

При сравнении с таким же синтезом в колбе в идентичных условиях (15% по массе акрилат; 1% персульфат аммония и 4,25% гипофосфит натрия; 0,1% персульфат аммония и 0,42% гипофосфит натрия) было обнаружено образование более высокомолекулярных полимеров (Рисунок 2.20).

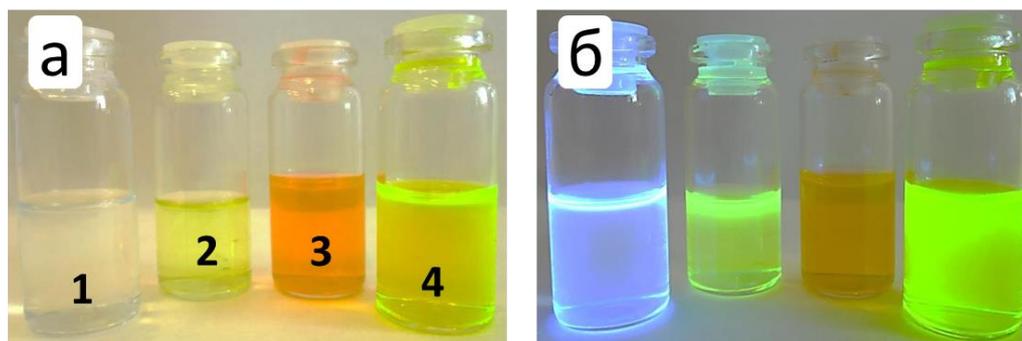


Рисунок 2.19 – Фотографии водных растворов ингибитора солеотложений РАА-F1 (1), РАА-F2 (2), РАА-F5 (3) и РАА-F4 (4) с концентрацией 5 мг/л в видимом (а) и УФ-свете (б)

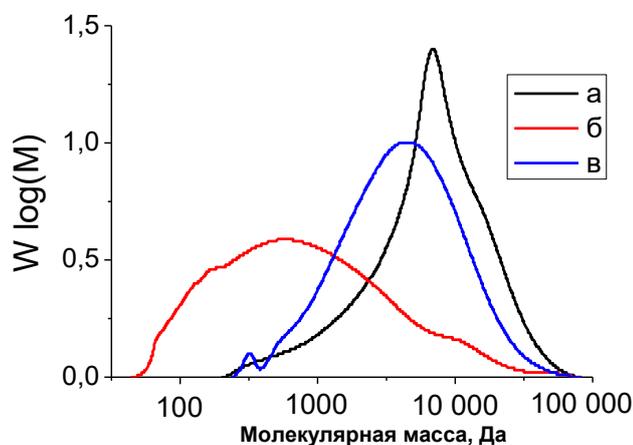


Рисунок 2.20 – Распределение молекулярной массы полиакрилата после синтеза в колбе (а, б) и в микрофлюидном реакторе (в) при концентрации персульфата аммония 0,1% (а, в) или 1,0% (б) и 0,42% (а, б) или 4,25% (в) гипофосфита натрия

Из рисунка 2.18 видно, что для получения продукта с молекулярной массой в диапазоне от 2000 до 4000 Да требуется концентрация гипофосфита натрия от 3,0 до 4,3 масс. % при содержании инициатора 1 масс. %. Было установлено, что при осуществлении радикальной сополимеризации в микрофлюидном реакторе важную роль играет соотношение инициатора реакции (персульфата аммония) и регулятора молекулярной массы (1:3-4,3 масс. %, соответственно), а не их концентрация. Уменьшение концентрации реагентов в 10 раз по сравнению с синтезом в колбе (где наблюдается увеличение средней молекулярной массы до 20000 Да и увеличение дисперсности в 6 раз) не оказывает существенного влияния на характеристики продукта реакции. Таким образом, полученный в микрореакторе ингибитор солеотложения будет

содержать на порядок меньше фосфорных производных, которые вызывают нежелательную эвтрофикацию промышленных водоемов.

Показатели реакции сополимеризации акриловой кислоты с аллилсульфонатом натрия не отличались от гомополимеризации. Увеличение количества сульфогрупп приводило к небольшому пропорциональному росту характеристической вязкости с 0,05 до 0,07, при этом молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение не менялись.

Синтез полимерных флуоресцентных ингибиторов солеотложения проводили аналогично синтезу полимеров без метки, с тем отличием, что в качестве сомономеров при сополимеризации были использованы флуоресцентные мономеры **4-6, 19, 20, 21а, 21в** в количестве 0,1-5 масс. % (Рисунок 2.21).

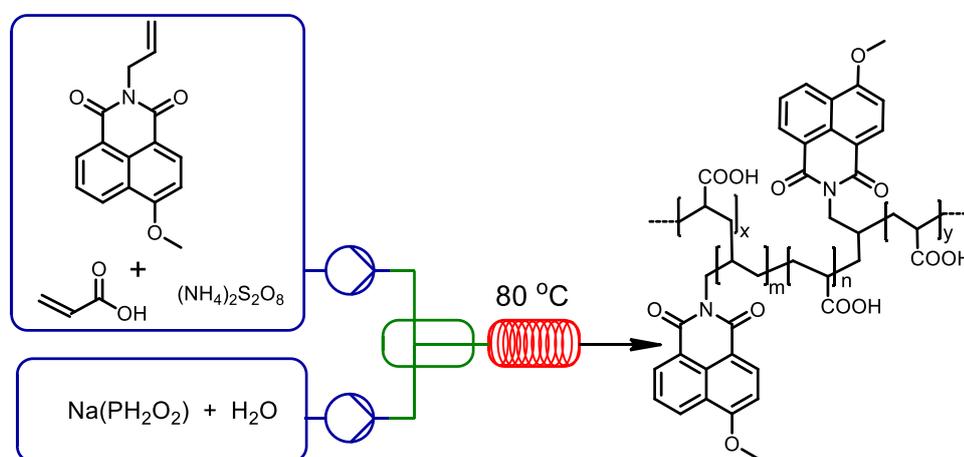


Рисунок 2.21 – Схема получения флуоресцентного ингибитора солеотложения в условиях микропотока

Соединение **18** в условиях радикальной сополимеризации оказалось нестабильно, и продукт обладал менее глубокой окраской, по сравнению с исходным мономером, по-видимому присоединение происходит по двойной связи стирилового фрагмента.

Другой подход к получению флуоресцентных ингибиторов солеотложения заключался в свободно-радикальной сополимеризации в водно-органической среде по схеме, приведенной на Рисунке 2.22.

В результате получали водные растворы с содержанием низкомолекулярного полимера $\sim 30\text{-}45$ масс. %, для которых исследовали оптические свойства и ингибирующую эффективность по протоколу NACE [219] в концентрации $10\text{-}15\text{ мг}\cdot\text{дм}^{-3}$ (Таблица 2.3).

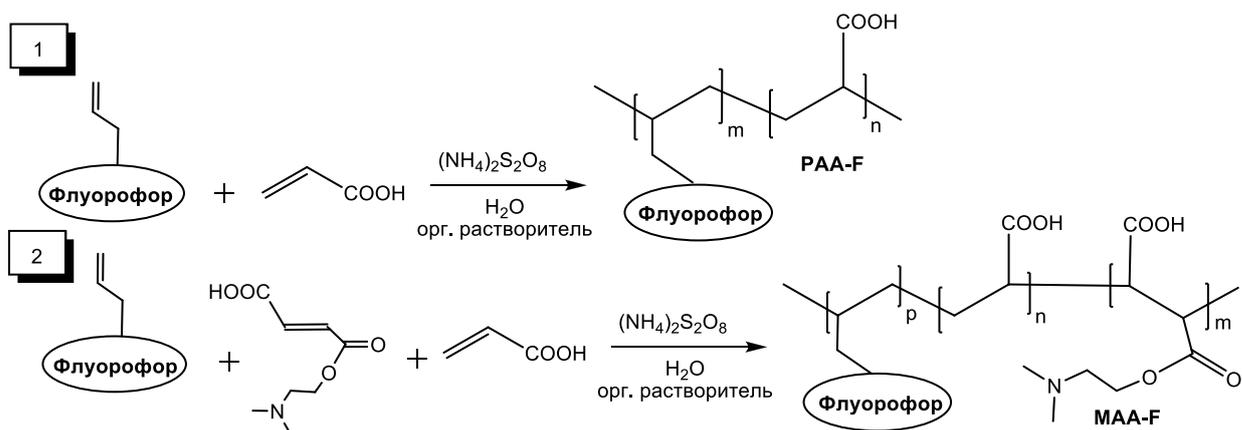


Рисунок 2.22 – Схема получения флуоресцентного ингибитора солеотложения в водно-органической среде

Таблица 2.3 – Ингибирующая способность флуоресцентных ингибиторов по отношению к карбонатным и сульфатным отложениям (по протоколу NACE Standard TM0374-2007) и их оптические свойства

Ингибитор	Концентрация ингибитора, мг/л						
	10	15	10	15	10		
	Эффективность ингибирования, %				$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$,	$\lambda_{\text{max}}^{\text{fl}}$,	Φ^{fl}
	Сульфат кальция		Карбонат кальция		нм	нм	
1	2	3	4	5	6	7	8
РАА	81±4	94±2	69±2	86±3	–	–	–
МАО	72±3	93±4	59±2	71±2	–	–	–
РАА-F1	72±3	92±2	49±4	73±2	375	465	0,69
РАА-F1A	73±3	93±2	50±4	74±2	375	465	0,71
РАА-F2	75±3	96±4	49±3	76±2	422	505	0,47
РАА-F3	75±2	90±3	53±2	85±4	402	547	0,09
РАА-F4	78±3	93±3	51±2	83±2	476	515	0,87
РАА-F5	76±3	91±3	56±2	78±3	515	536	0,19
РААС	58±2	83±3	70±2	80±4	–	–	–
МАО-F1	73±2	92±3	60±2	73±2	376	465	0,57
МАО-F4	68±4	91±2	47±2	68±3	476	515	0,85
РАСП-F6	54±4	85±2	52±2	81±3	375	465	0,75
РАСП-F7	56±4	86±2	47±3	79±3	402	547	0,12
РАСП	48±2	73±3	50±2	70±4	–	–	–

МАО – сополимер моноэфира фумаровой кислоты и акриловой кислоты

РАА – полиакриловая кислота

РААС – натриевая соль полиакриловой кислоты производства Shandong TaiHe Water Treatment Co.Ltd

Наиболее высокие квантовые выходы наблюдаются для полимеров с флуорофорами на основе флуоресцеина (**F4**, $\varphi^{\text{fl}} = 87\%$) и 4-алкокси-1,8-нафталимида (**F1**, **F1A**, $\varphi^{\text{fl}} = 69-71\%$), наименьший квантовый выход найден у полимеров на основе эозина (**F5**, $\varphi^{\text{fl}} = 19\%$) и 4-морфолин-1,8-нафталимида (**F3**, $\varphi^{\text{fl}} = 9\%$).

F1 – 4-метокси-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 69-71\%$), соединение **4**;

F1A – 4-алкокси-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 69-71\%$), соединение **5**;

F2 – стерил-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 47\%$), соединение **19**;

F3 – 4-морфолин-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 9-13\%$), соединение **6**;

F4 – на основе флуоресцеина ($\varphi^{\text{fl}} = 87\%$), соединение **21a**;

F5 – на основе эозина ($\varphi^{\text{fl}} = 19\%$), соединение **21в**;

F6 – 4-алкокси-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 70-75\%$), соединение **12**;

F7 – 4-морфолин-1,8-нафталимида ($\varphi^{\text{fl}} = 9-13\%$), соединение **15**.

По результатам испытаний было установлено, что ингибиторы на основе полиакриловой кислоты являются более эффективными, чем сополимеры акриловой кислоты и 2-(*N,N*-диметиламино)этилмонофумарата. Однако, важным свойством последних является способность к биоразложению (не менее 50%). Изучение способности синтезированных полимеров к биоразложению проводили в стационарных условиях с использованием методов стандартных испытаний [258–262]. Для оценки степени биоразлагаемости были выбраны следующие критерии: биологическое потребление кислорода (БПК_{полн}), мгО₂/г препарата; химическое потребление кислорода (ХПК), мгО₂/г препарата; биохимический показатель – отношение БПК_{полн}/ХПК, характеризующий степень разложения препарата за 14 суток.

Как видно из представленных данных, наибольшая эффективность наблюдается для ингибиторов при концентрациях 20 мг·дм⁻³ в случае ингибирования отложений сульфата кальция и 15 мг·дм⁻³ в случае карбоната кальция. Биоразлагаемость составляет не менее 50%, причем, используемый для сравнения коммерческий полиакрилат натрия (РАА) демонстрирует биоразлагаемость всего 5,3%.

Использование ингибиторов в водооборотных системах сопряжено с высоким воздействием их на окружающую среду, поскольку происходит регулярный сброс концентрата, содержащего ингибитор. Это обстоятельство обуславливает повышенные требования к биоразлагаемости ингибитора, в связи с чем, в качестве базовых соединений для создания реагентов были рассмотрены полимерные соединения на основе природных

соединений, в частности – янтарной кислоты (полиаспартаты). Для получения флуоресцентных производных используют ее полупродукт – полисукцинимид, который легко вступает в реакции ацилирования. Полисукцинимид может быть получен нагреванием L-аспарагиновой кислоты в присутствии катализатора, однако такой путь получения полимера является дорогостоящим. Другой способ синтеза полисукцинимида заключается в конденсации малеинового ангидрида с аммиаком или мочевиной (Рисунок 2.23).

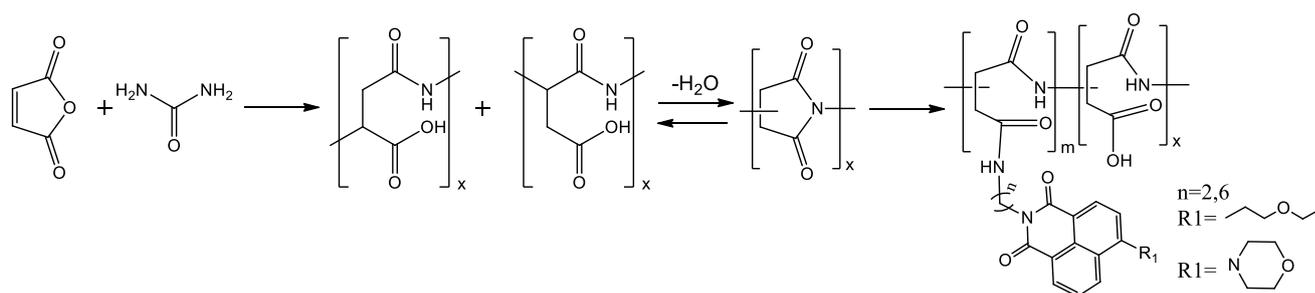


Рисунок 2.23 – Схема получения флуоресцентного ингибитора солеотложения на основе аспарагиновой кислоты

ИК-спектр полученного соединения подтвердил образование на первой стадии процесса полисукцинамида. В спектре хорошо видны характеристические валентные колебания –ОН и –СН групп в области 3000-3500 см⁻¹. Также выделяются две интенсивные полосы поглощения 1717 и 1405 см⁻¹, соответствующие асимметричным и симметричным валентным колебаниям группы СОО–.

Полученный полисукцинимид вступал в реакцию с флуоресцентными маркерами, содержащими концевую аминогруппу **11**, **12**, **14**, **15**. Последующий щелочной гидролиз позволил наработать серию биоразлагаемых флуоресцентных ингибиторов солеотложения. Было показано, что длина спейсера между флуорофором и полимером не оказывает влияния на оптические и прикладные свойства получаемого ингибитора солеотложения.

Реологические характеристики полученных полимеров приведены в Таблице 2.4. Они мало отличаются друг от друга, но их вязкость существенно ниже, чем у раствора PASP (производство TaiHe Water Treatment Co. Ltd) с известной молекулярной массой. Это позволяет оценить их молекулярную массу, как не превышающую 3000 Да.

Таблица 2.4 – Значения вязкости растворов (4,7 масс. %) полиаспартатов в воде при 20°C и рН=9,3

Образец	Молекулярная масса, Да	Время истечения, T_{cp} , с	Вязкость η , мм ² /с	Флуоресцентный маркер/концентрация, масс. %.
PASP	3000-5000	151,6±0,1	1,677	-
PASP-1	< 3000	109,0±0,5	1,206	Соединение 12 / 0,5%
PASP-2	< 3000	112,1±0,3	1,242	Соединение 15 / 0,5%
PASP-3	< 3000	115,5±0,4	1,266	Соединение 15 / 1 %

Следует отметить, что общий вид ЯМР-спектров идентичен для всех полученных образцов (PASP-1, PASP-2, PASP-3) и, соответственно, мало зависит от условий проведения реакции.

¹H ЯМР-спектр полиаспартата натрия достаточно сложный из-за структурных и конформационных особенностей, тем не менее, полученные спектры для PESA и PASP-1, PASP-2, PASP-3 характеризуются интенсивными сигналами в области 2,5-3,2 м.д. и менее интенсивными в интервале 3,6-4,5 м.д., уширение сигналов также свидетельствует о сложной структуре полимера. Поэтому выделить характеристические сигналы для определения интервала молекулярной массы полимера не представлялось возможным.

Изучение способности к биоразложению синтезированных полимеров проводили в стационарных условиях с использованием методов стандартных испытаний ГОСТ 32427-2013 [258–262]. Как показано в Таблице 2.5, все синтезированные полимеры являются биоразлагаемыми, причем в сравнении с коммерческим полиаспартатом натрия PASP-1 разлагается существенно лучше.

Из данных по ингибирующей способности полученных полимеров следует, что введение флуоресцентной метки в структуру практически не влияет на ингибирующую эффективность (Таблица 2.3).

Далее, для ряда полимерных ингибиторов с меткой исследовалось влияние фоновых катионов Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, присутствующих в технической воде, на интенсивность флуоресценции. Было установлено, что фоновые катионы не гасят люминесценцию (Таблица 2.6), что очень важно и критично для создания аналитической методики, особенно в присутствии ионов железа, весьма распространенных в рабочих растворах как вследствие наличия их в исходной воде, так и из-за коррозии оборудования.

Таблица 2.5 – Результаты исследований биоразлагаемости полимеров серии PASP

Ингибитор	ХПК, мг O ₂ /г препарата	БПК _{полн.} , мг O ₂ /г препарат а	Биохимический показатель, БПК _{полн.} /ХПК, %
PASP-1	640,0	498,0	78,0
PASP-2	690,0	486,5	70,4
PASP-3	685,5	493,0	72,1
PASP	865,0	448,0	52,0

Таблица 2.6 – Изучение флуоресценции ингибиторов с концентрацией 10 мг·дм⁻³ в присутствии катионов металлов (рН 8,0; 25°C)

Ингибитор	Катион									
	Ca ²⁺		Mg ²⁺		Zn ²⁺		Cu ²⁺		Fe ³⁺	
	Концентрация катиона, мг·дм ⁻³									
	20	200	10	100	2	20	0,5	5	0,3	3
	Относительная интенсивность флуоресценции (FE), %									
РАА-F1	100±1	93±1	100±1	100±1	97±1	96±1	91±1	74±1	99±1	94±1
РАА-F3	82±1	74±1	89±1	81±1	89±1	82±1	92±1	74±1	90±1	63±1
РАА-F4	58±1	43±1	66±1	62±1	85±1	42±1	96±1	48±1	108±1	94±1
РАА-F5	86±1	78±1	91±1	83±1	90±1	85±1	89±1	71±1	94±1	70±1
МАА-F1	81±1	71±1	91±1	84±1	93±1	85±1	90±1	74±1	94±1	62±1
МАА-F4	87±1	81±1	100±1	138±1	93±1	90±1	88±1	69±1	92±1	60±1

Особый интерес представляют ингибиторы, содержащие в своем составе 4-алкокси-1,8-нафталимид, так как данный краситель не поглощает свет в видимой части спектра, а максимум флуоресценции лежит в синей области видимого света и, соответственно, не меняет оптических свойств водного раствора. Также для полиакрилата **РАА-F1** наблюдается наименьшее влияние катионов металлов на флуоресценцию.

На основании полученных результатов было принято решение о масштабировании и внедрении технологии получения полимерного ингибитора солеотложения на промышленной площадке ООО «НПФ «ТРАВЕРС», г. Старая Купавна. (Рисунок 2.24).



Рисунок 2.24 – Фотография цеха и промышленной площадки ООО «НПФ «ТРАВЕРС»

2.3. Разработка и внедрение промышленной технологии получения флуоресцентных ингибиторов солеотложения на основе акриловой кислоты

Содержание раздела опубликовано в патентах [253, 263, 264]

Полимерные ингибиторы РАА-F1 и РАА-F1А хорошо зарекомендовали себя при лабораторных и стендовых испытаниях, которые проводились на оборудовании, созданном компанией ЕМЕС (Италия) специально для данной разработки. Помимо ингибирующей эффективности антискаланты демонстрируют высокую устойчивость флуоресцентного сигнала к внешним факторам, таким, как наличие в высокой концентрации катионов металлов, насыщение раствора кислородом воздуха и фотостабильность во времени. Еще одним достоинством является то, что краситель входящий в состав ингибитора солеотложения, не поглощает свет в видимой части спектра, а максимум флуоресценции лежит в синей области видимого света, что не меняет оптических свойств водного раствора.

Разработана промышленная технология производства ингибитора солеотложения РАА-F1А мощностью 10 т/год, которая была реализована и внедрена на площадке ООО «НПФ «ТРАВЕРС», г. Старая Купавна (Рисунок 2.25), что подтверждено соответствующим актом (Приложение 1 – «Акт о внедрении технологии получения флуоресцентного ингибитора солеотложения на основе акриловой кислоты»).

Технологические стадии хлорирования нафталиевого ангидрида, ацилирование аллиламина 4-хлор-1,8-нафталиевым ангидридом и нуклеофильного замещения хлора на алкокси группу осуществлялись в стеклянных реакторах объемом 100 л, заключительная стадия радикальной сополимеризации флуоресцентного маркера с акриловой кислотой проводилась в эмалированном реакторе объемом 1 м³ (Рисунок 2.26).

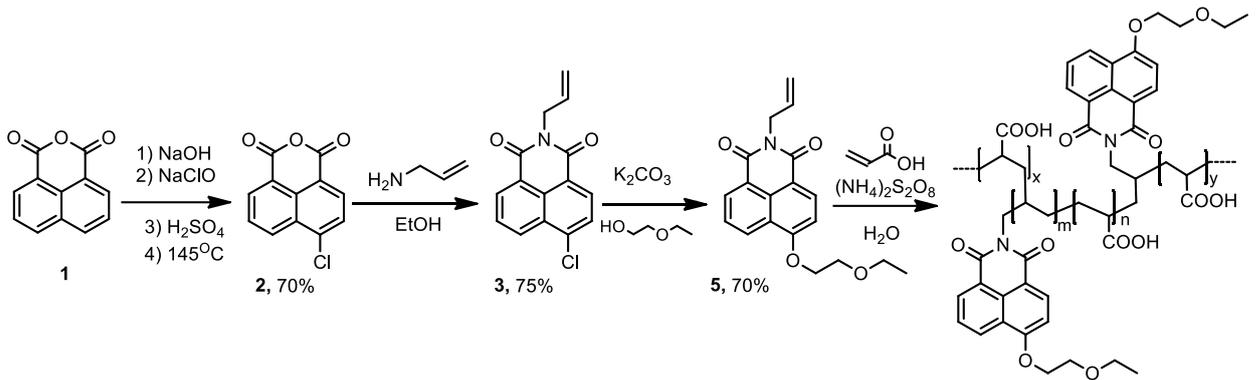


Рисунок 2.25 – Схема химических превращений, реализованная на промышленной площадке ООО «НПФ «ТРАВЕРС»



а



б

Рисунок 2.26 – Фотографии стеклянного (а) и эмалированного (б) реактора, используемых для производства ингибитора солеотложения PAA-F1A

Для полимера **PAA-F1A** методом гель-проникающей хроматографии было установлено значение среднемассовой молекулярной массы ($3000 < M_w < 4000$ Да) (Рисунок 2.27). При этом удалось получить более узкий спектр распределения молекулярной массы по сравнению с коммерческими аналогами (без флуоресцентной метки) фирмы Dow Chemical серии Acumer®.

Для проведения испытаний на промышленных объектах была произведена наработка данного полимера (Рисунок 2.28) в количестве 980 кг (Приложение 2 – «Акт о проведении промышленных испытаний опытной партии флуоресцентного ингибитора солеотложения»).

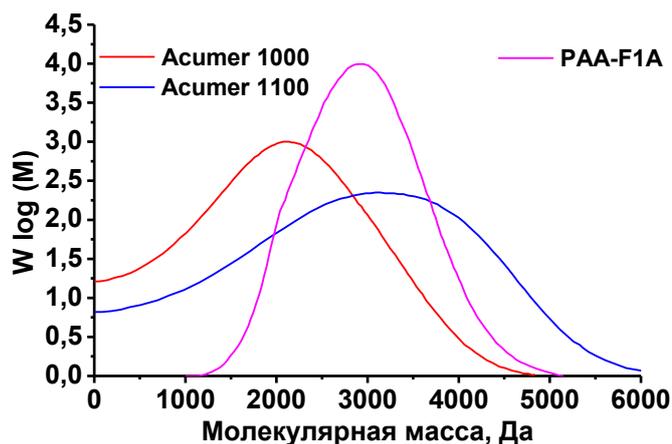


Рисунок 2.27 – Молекулярно-массовое распределение полиакрилата натрия **PAA-F1A** в сравнении с полимерами серии Acumer®



Рисунок 2.28 – Экспериментальная партия флуоресцентного ингибитора солеотложения **PAA-F1A**

При масштабировании технологии возникло большое количество сложностей, в частности, на стадии нуклеофильного замещения пришлось отказаться от использования алкоголята натрия и полярного растворителя ДМФА. Также много времени потребовалось для поиска оптимальных технологических режимов, обеспечивающих эффективный процесс отвода тепла и поддержания заданного интервала температур для реакций хлорирования и, особенно, радикальной сополимеризации. Этих сложностей можно было бы избежать при проведении синтеза в проточных микрореакторных системах, т.к. процесс масштабирования сводится к простому увеличению количества микрочипов. Суммарный выход по всем стадиям тогда мог бы составить 62% против полученных 37% в емкостном оборудовании по периодической схеме.

Производительность установки также была бы в 2-5 раз выше благодаря непрерывной схеме производства. Особое внимание стоит уделить безопасности производственного процесса. Например, радикальная сополимеризация протекает быстро с выделением большого количества энергии в единицу времени. Поэтому при недостаточно эффективном отводе тепла возможен выброс реакционной массы из реактора. В случае микрофлюидных технологий вероятность выброса сводится к нулю.

Несмотря на очевидные и существенные преимущества процесс внедрения микрофлюидных технологий требует решения большого количества проблем; ниже представлены некоторые из них:

- нет алгоритма переноса условий синтеза из колбы в микрореактор, каждая стадия требует длительной и тщательной лабораторной проработки;
- сохраняется необходимость содержать парк оборудования для вспомогательных стадий (фильтрация, перегонка и т.д.);
- наличие высококвалифицированных кадров на химическом производстве, способных работать на передовом оборудовании;
- высокая стоимость оборудования.

В результате, была разработана лабораторная методика получения флуоресцентного ингибитора солеотложения на основе акриловой кислоты, и отмасштабирована до технологии производительностью 10 т/год на площадке ООО «НПФ «ТРАВЕРС», г. Старая Купавна. Другим классом ингибиторов солеотложения являются фосфонаты, особенно органофосфонаты. Из литературного обзора (Глава 1) видно, что флуоресцентные фосфонаты представлены очень небольшим количеством примеров. Поэтому следующим этапом работы стало получение флуоресцентных бисфосфонатов на оптической платформе 1,8-нафталимида, которая хорошо себя зарекомендовала.

2.4. Синтез и исследование флуоресцентных бисфосфонатов

Содержание раздела опубликовано в работах [96, 265, 266].

До сих пор в литературе не уделялось достаточно внимания пониманию того, как флуоресцентный краситель, присоединенный к бисфосфонатной группе, может влиять на координационные и сенсорные свойства молекул. Для решения этой задачи была выбрана оптическая платформа 1,8-нафталимида, которая обладает высокой химической

стабильностью и хорошими оптическими свойствами [240–247]. Нафталимиды содержат карбамидные группы, которые потенциально могут участвовать в координации Ca^{2+} .

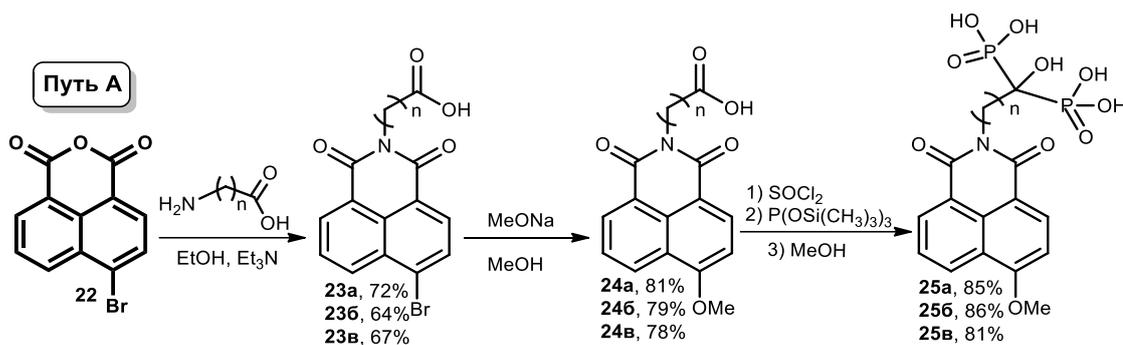
Настоящее исследование направлено на понимание влияния длины спейсера на флуоресцентные свойства, геометрию и стабильность комплексов кальция (II), константы протонирования, а также на селективность рецепторов при контрастировании флуоресцентного гидроксиапатита. Полученные соединения представляют собой бисфосфонаты нового поколения, которые могут быть использованы для выявления кальцификатов, патологий сосудов, молочных желез и почек на ранних стадиях заболеваний, а также при изучении процессов метаболизма костной ткани. Кроме того, флуоресцентные бисфосфаты потенциально могут быть использованы для изучения процессов образования солей в промышленных системах водоподготовки [220, 267, 268].

Наиболее широкое применение в промышленной водоподготовке нашли натриевые соли ОЭДФ, НТФ и ИДФ. Однако, для фосфонатов так же, как и для полимерных ингибиторов, остро стоит проблема экспресс-мониторинга их содержания в режиме реального времени. Поэтому получение флуоресцентных бисфосфонатов является актуальной синтетической задачей.

Для решения этой задачи были предложены и реализованы два синтетических подхода к получению новых флуоресцентных бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимида. Первый подход (путь А) заключается в достраивании бисфосфонатной группы в соответствующем производном 1,8-нафталимида на последней стадии синтеза по реакциям Михаэлиса-Арбузова и Абрамова, или Кабачника-Филдса в случае аминокислот. Второй подход (путь Б) заключается в получении отдельно флуоресцентной и фосфорсодержащей компоненты с последующим их соединением по реакции *N*-ацилирования.

Синтез бисфосфонатов **25а-в** по пути А (Рисунок 2.29) осуществляется в 3 стадии.

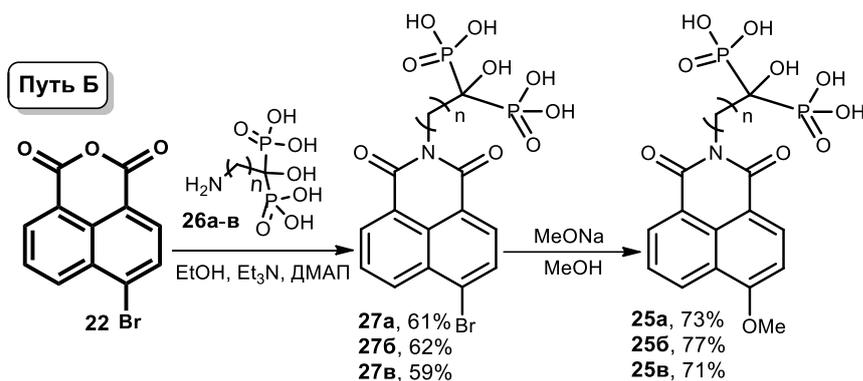
Используемый в синтезе соединений **25а-в** трис(триметилсилил)фосфит – $\text{P}(\text{OSi}(\text{CH}_3)_3)_3$ коммерчески доступен, однако является дорогим реагентом. Подходы к его синтезу, описанные в литературе, подразумевают двухстадийную схему с последующей вакуумной перегонкой, либо генерацию трис(триметилсилил)фосфита *in situ* из триалкилфосфитов и триметилсилилгалогенидов.

Рисунок 2.29 – Схема синтеза бисфосфонатов **25а-в** по пути А

В случае, если необходим продукт высокой чистоты, предлагается вакуумная перегонка реакционной массы над металлическим натрием.

Поэтому нами была разработана оригинальная двухстадийная схема синтеза, позволяющая получить трис(триметилсилил)фосфит с содержанием бис(триметилсилил)фосфита не более 8-10%, и не требующая вакуумной перегонки реакционной массы. Поскольку трис(триметилсилил)фосфит крайне неустойчив к влаге воздуха отсутствие этапа перегонки повышает выход продукта реакции и снижает трудоемкость процесса в целом.

Второй подход к синтезу флуоресцентных бисфосфонатов является более удобным и заключается в прямом ацилировании соответствующих аминокислот 1,8-нафталиевым ангидридом **22**, с последующим метоксилированием 4-бром-(*N*-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимидов **26а-в** (путь Б). Синтез бисфосфонатов **25а-в** по пути Б (Рисунок 2.30) осуществляется в 2 стадии.

Рисунок 2.30 – Схема синтеза бисфосфонатов **25а-в** по пути Б

Стандартный подход к ацилированию аминов 4-бром-1,8-нафталиевым ангидридом, подразумевающий кипячение ангидрида в этиловом спирте 5-8 часов с 20-30% избытком

амина, не дает результатов в случае аминокислот, что связано с низкой реакционной способностью аминогруппы.

Поэтому был предложен и реализован метод синтеза соединений **25а-в** путем ацилирования аминокислот в присутствии катализатора ацилирования 4-N,N-диметиламинопиридина (ДМАП), который ранее не применялся для таких систем, но позволил получить соединения **27а-в** с умеренным выходом. Стоит отметить, что использование в данной реакции только триэтиламина не приводило к образованию продуктов реакции **27а-в**. Необходимые для получения соединений **27а-в** аминокислоты получают из соответствующих аминокислот. Аминокислоты **26а-в** получают из соответствующих аминокислот: 4-аминобутановой ($n=3$), 7-аминогептановой ($n=6$), 11-аминоундекановой ($n=10$) фосфорилированием в расплаве фосфористой кислоты и присутствии треххлористого фосфора без растворителя, по методу, предлагаемому в патенте [269] для синтеза аллендроновой кислоты.

Успешность синтетического подхода, подразумевающего прямое ацилирование аминокислот (путь Б), была продемонстрирована на примере получения соединений **28** и **30** (Рисунок 2.31).

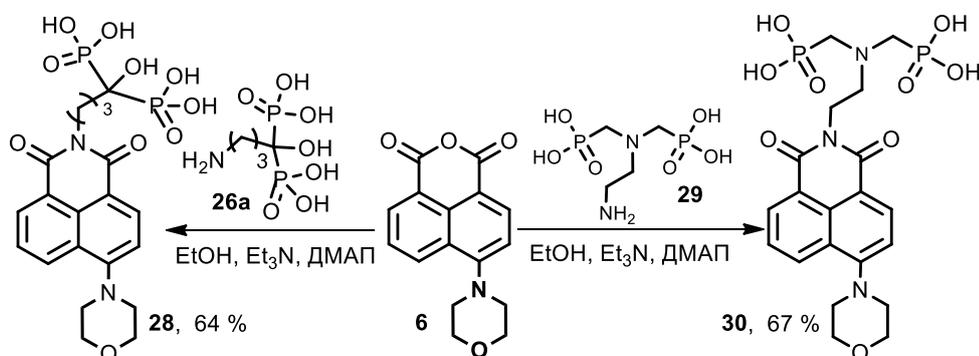


Рисунок 2.31 – Схема синтеза соединений **28**, **30** по пути Б

Соединение **30** представляет собой аминокислотный фосфонат, который можно рассматривать как производное НТФ или ИДФ. Для получения соединения **30** был предварительно получен аминокислотный фосфонат **29** из этилендиамина по реакции Кабачника-Филдса (Моедритцера-Ирани) [193]. Низкий выход аминокислотного фосфоната **29** обусловлен протеканием побочной реакции образования тетразамещенного аминокислотного фосфоната.

Стоит отметить, что соединение **30** также можно получить по реакции Кабачника-Филдса (Моедритцера-Ирани) с нафталимидом **31** (Рисунок 2.32), однако выделение целевого продукта является крайне трудоемким, что, вероятно, связано с образованием побочных продуктов конденсации формальдегида по ароматическому ядру нафталимида **20**.

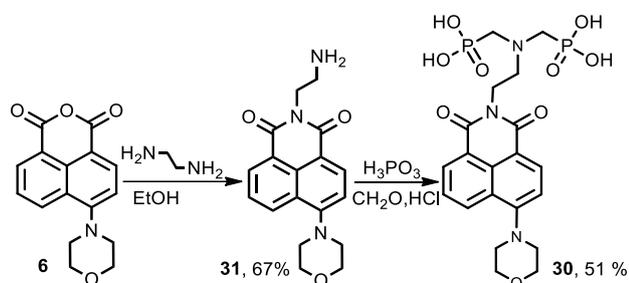


Рисунок 2.32 – Схема синтеза аминобисфосфоната **30** по реакции Кабачника-Филдса

На Рисунке 2.33 представлены фотографии водных растворов полимерных ингибиторов солеотложений PAA-F-1 и PAA-F2 в сравнении с флуоресцентным фосфонатом HEDP-F (**25a**) в видимом и УФ-свете.

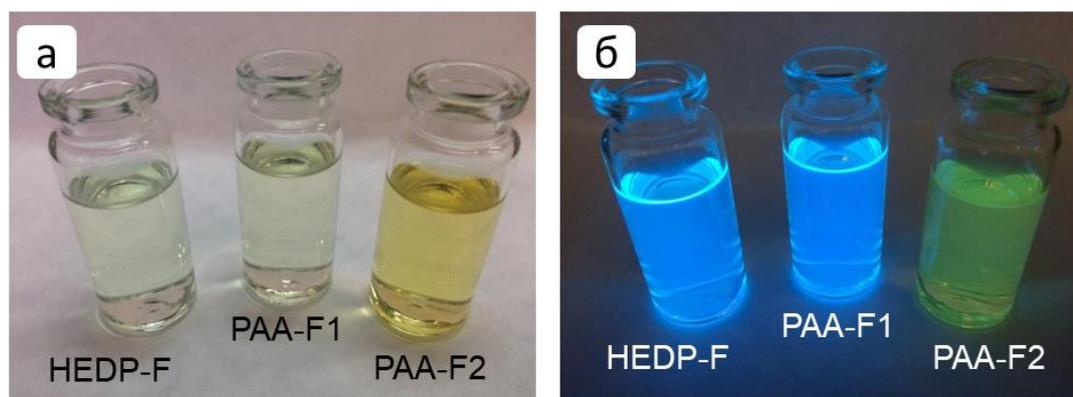


Рисунок 2.33 – Фотографии водных растворов ингибитора солеотложений HEDP-F (**25a**), PAA-F-1 и PAA-F2 с концентрацией 5 мг/л в видимом (а) и УФ-свете (б)

Комплексообразование бисфосфонатов с протонами

Исходя из литературного обзора, бисфосфонаты нашли широкое применение в медицине БП, и их можно разделить на две категории в зависимости от их механизма действия в живой системе: неазотсодержащие (NNBP) и азотсодержащие (NBP) молекулы [270]. Соединения NNBP (например, этидронат, клондронат) не имеют атома азота у заместителей фосфонатных групп (соединяет углерод), тогда как соединения NBP (например, памидронат, алендронат) имеют, по крайней мере, один атом азота,

включенный в боковые мостиковые углеродные цепи (Рисунок 2.34). Константы диссоциации и комплексообразования NNBP хорошо известны и были критически оценены ИЮПАК для этидроновой кислоты [216].

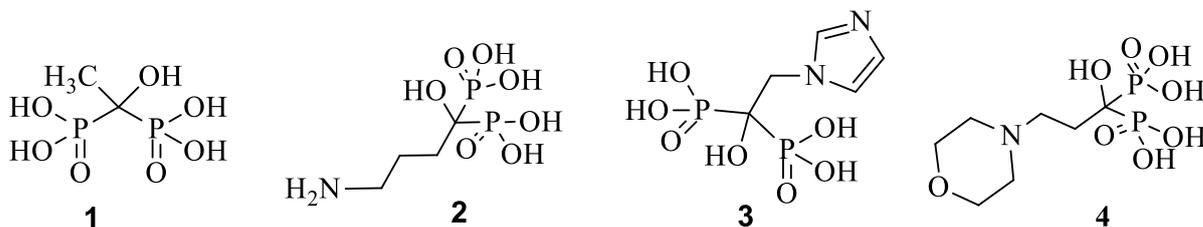


Рисунок 2.34 – Структурные формулы этидроновой (1), алендроновой (2), золендроновой (3) и 3-морфолино-1-гидроксипропилиденбисфосфоновой (МНРР) (4) кислот

Однако, существует небольшое количество публикаций по константам равновесия NBP [35, 37–39], в то время как соответствующие данные о флуоресцентно меченных бисфосфонатах отсутствуют. Между тем, вряд ли возможно интерпретировать изменения интенсивности флуоресценции NBP для водных растворов и плазмы крови без этих знаний. Чтобы устранить этот пробел, было проведено потенциометрическое титрование соединения **25a** (Таблица 2.7), в качестве эталонного соединения использовали 1-гидроксиэтан-1,1-диилбисфосфоновую кислоту (ОЭДФ) [216].

Были использованы известные из литературы константы протонирования для 4-амино-1-гидроксибутилиденбисфосфоновой (алендроновой) кислоты, 3-амино-1-гидроксипропилиден) бисфосфоновой (памидроновой) кислоты и 3-морфолино-1-гидроксипропилиденбисфосфоновой кислоты (МНРР) (Рисунок 2.34), для сравнения с новыми соединениями, полученными в настоящей работе. Примечательно, что все бисфосфонаты обладают высоким сродством к катионам щелочных металлов [270]: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ \gg \text{Me}_4\text{N}^+$. Таким образом, фоновый катион сильно влияет на значения $\lg K_1$, а также на константы образования комплексов.

Действительно, значения $\lg K_1$, определенные в среде Me_4NCl , как правило, выше, чем полученные в растворах NaClO_4 , NaNO_3 или NaCl . В то же время для применения, например, в медицине требуются данные о равновесии в физиологической среде, в которой обычно присутствует $0,15 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3} \text{ NaCl}$. Поэтому, была выбрана среда $0,1 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3} \text{ NaClO}_4$ для сравнения с данными, приведенными в литературе [270].

Таблица 2.7 – Константы протонирования БП, измеренные при 25°C

<i>БП</i>	<i>Ионная сила, моль·дм⁻³</i>	<i>lgK₁</i>	<i>lgK₂</i>	<i>lgK₃</i>	<i>lgK₄</i>	<i>Ссылка</i>
ОЭДФ	Me ₄ NCl; 0,1	11,2*	7,02*	2,7*		[216]
	NaClO ₄ ; 0,1	9,36±0,04	6,73±0,07	3,2±0,2	2,8±0,6	Настоящая работа
Памидронат	NaNO ₃ ; 0,1	12,86	10,04	5,90	1,70	[270]
	KCl; 0,1	10,74	9,97	6,01		[273]
	Me ₄ NCl; 0,1	13,06	10,30	5,85	1,8	[274]
Алендронат	NaNO ₃ ; 0,1	12,13	10,69	6,26	2,12	[270]
	KCl; 0,1	11,4	10,68	6,38	2,24	[273]
	Me ₄ NCl; 0,1	12,68	11,07	6,36	2,19	[271]
МНРР	KCl; 0,1	10,32	8,98	5,77	2,82	[272]
25a	NaClO ₄ ; 0,1	9,3±0,1	6,5±0,1	3,3±0,2	2,4±0,2	Настоящая работа
* Значения, рекомендованные ИЮПАК в качестве временных						

Очевидно, что «чистый» бисфосфонатный фрагмент (ОЭДФ) характеризуется значениями $\lg K_1 = 10-11$ и $\lg K_2 = 6-7$. Для NBP (памидронат, аллендронат) значения $\lg K_1$ обычно выше, чем для ОЭДФ, тогда как соответствующая разница между значениями $\lg K_1$ и $\lg K_2$ довольно мала. Это указывает на то, что в случае NBP первое протонирование L происходит на атоме азота, а второй протон локализуется на бисфосфонатном фрагменте. Примечательно, что протонирование азота не влияет на значение $\lg K$ бисфосфонатного фрагмента: значения $\lg K_2$ для NBP очень близки $\lg K_1$ для ОЭДФ. Для соединения **25a** значения $\lg K_n$ мало отличаются от найденных для ОЭДФ. Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что нафталимидный фрагмент практически не влияет на кислотно-основные свойства нового флуоресцентного бисфосфоната.

Исследование оптических и флуоресцентных свойств БП

Бисфосфонатсодержащие нафталимиды имеют очень похожие спектры поглощения и флуоресценции в сравнении с 1,8-нафталимидом, ковалентно связанным с полиакрилатом (РАА-F1) [248]. Спектральные свойства бисфосфонатсодержащих нафталимидов приведены в Таблице 2.8. Длина спейсера между бисфосфонатной группой и ядром нафталимиды нелинейно влияет на интенсивность флуоресценции. Квантовые выходы увеличиваются с 53% (**25a**; n = 3) до 86% (**25б**; n = 6) и 87% (**25в**; n = 10) (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Изучение оптических свойств: **25а-в**, **28**, **30** – $C=1,23 \cdot 10^{-2}$ ммоль/л (поглощение – $\lambda_{\max}^{\text{abs}}$), $1,46 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л (флуоресценция – $\lambda_{\max}^{\text{fl}}$)

Ингибитор	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$, нм	$\lambda_{\max}^{\text{fl}}$, нм	ϕ^{fl} , %
25а	374	460	53
25б	375	460	86
25в	376	458	87
28	402	547	11
30	401	545	13

Изменение рН не оказывает существенного влияния на интенсивность флуоресценции БП. Небольшое постепенное снижение интенсивности флуоресценции на 10-15% наблюдается при изменении рН от 5 до 10 (Рисунок 2.35а). Таким образом, изменение доминирующей формы БП с H_2L^{2-} на L^{4-} (Рисунок 2.35б) не влияет на флуоресцентные свойства бисфосфоната.

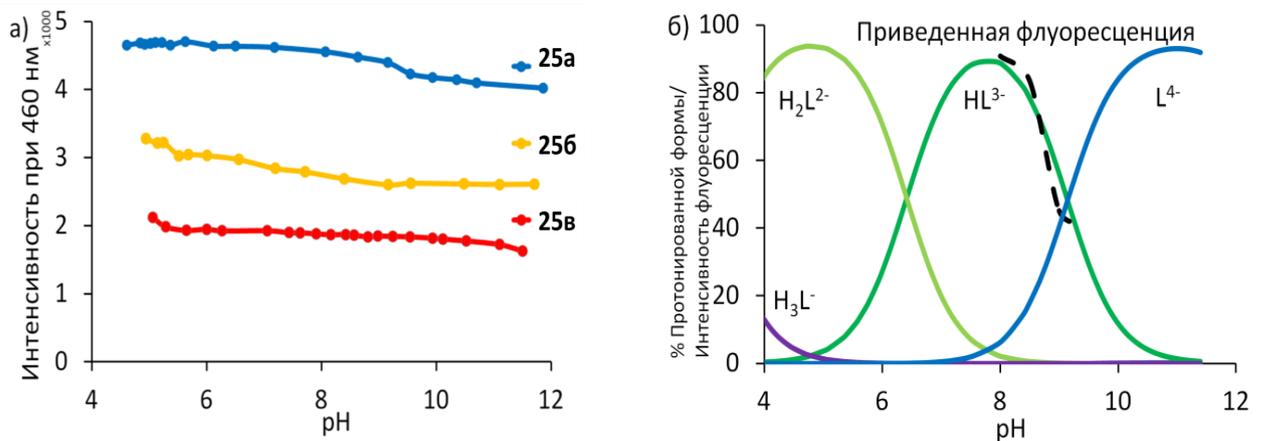


Рисунок 2.35 – а) – Зависимость флуоресценции **25а-в** (1 мМ) от рН раствора; б) – Распределение форм протонирования для **25а** (1 мМ), полученных по результатам потенциометрического титрования. Наложение диаграммы распределения форм лиганда от рН и изменение интенсивности флуоресценции относительно рН (L^{4-} представляет собой полностью депротонированное состояние соединения **3а**). Условия: 1 мМ **3а** в 1 М водном растворе NaClO_4

Наложение диаграммы распределения протонированных форм с интенсивностью флуоресценции в зависимости от рН (Рисунок 2.35б) дает ответ, какое протонированное

состояние является ответственным за увеличение интенсивности флуоресценции. Для соединения **25a** это монопротонированное состояние.

Для водного раствора **25a** наблюдается интенсивное поглощение при 375 нм и интенсивное излучение с максимумом при 458 нм, что соответствует стоксовому сдвигу в 83 нм. Примечательно, что такой сдвиг намного больше, чем типичные значения для флуоресцентных маркеров, описанных в литературе [275].

Исследования по связыванию катионов кальция (II) в водном растворе

В водооборотных системах на производстве используется вода со щелочным значением pH [276], поэтому в работе использовали ТРИС буфер для исследования свойств соединений **25a-в**. Буфер ТРИС не является анионом и поэтому не может сильно взаимодействовать с катионами в растворе. Зависимости, полученные в результате тестовых экспериментов, позволили определить области pH, в которых соединения **25a-в** ведут себя как pH сенсоры [277]. Тестовые эксперименты показали, что наибольшее влияние на флуоресценцию соединения оказывают катионы кальция. Поэтому были записаны спектры в отсутствие и в присутствии избытка нитрата кальция (Рисунок 2.36а). Анализ этих кривых позволяет сделать вывод, что соединение **25a** имеет окно pH 7-9. Следовательно, флуоресцентный отклик для катионов можно ожидать именно в этой области. Однако в реальных образцах (костных тканях) кальций находится не в свободной, а в связанной форме, и реакция флуоресценции может немного отличаться от наблюдаемой в растворе.

Для изучения сенсорных свойств соединений **25a-в** в отношении катиона кальция в физиологических условиях были записаны спектры в УФ и видимой области спектра, а также спектры флуоресценции в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl pH 7,4. Рецептор **25a** демонстрирует батохромный сдвиг с 375 нм до 378 нм после добавления катиона кальция, в то время как у других соединений смещение максимума происходит гипсохромно (Рисунок 2.37).

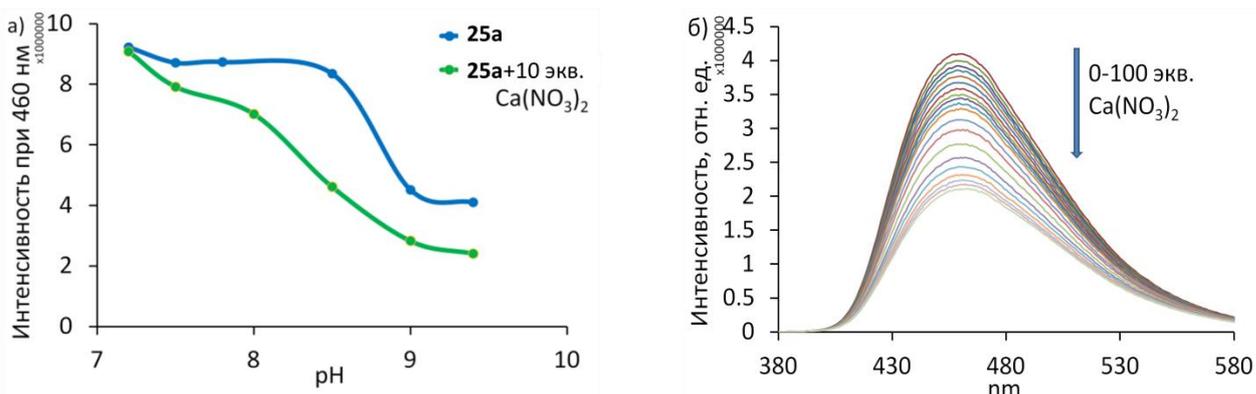


Рисунок 2.36 – а) – Зависимости флуоресценции от рН, для соединения **25a** в присутствии 10 эквивалентов нитрата кальция. Условия: смеси 50 мМ ТРИС/НСІ использовали для фиксации определенных значений рН. Концентрация **25a** составляла 0,01 мМ, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 0,1 мМ; б) – Изменения флуоресценции **25a** (0,01 мМ в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl рН 7,4), вызванные добавлением $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0-100 экв.)

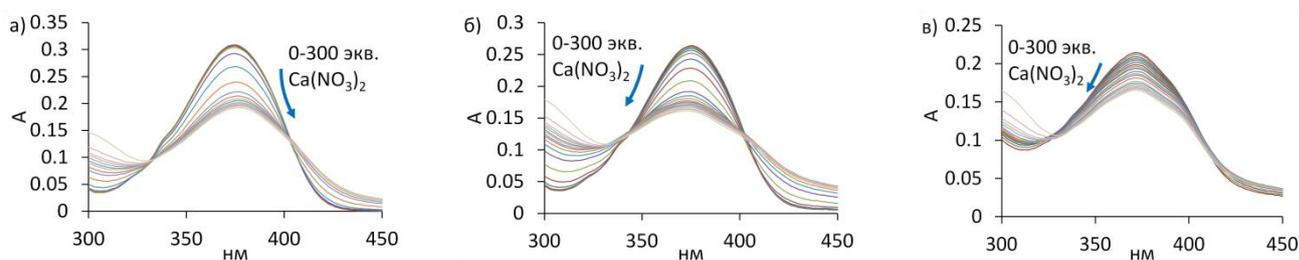


Рисунок 2.37 – Изменения величины оптической плотности в УФ-видимой области для рецептора а) – **25a**, б) – **25b** и в) – **25v** (0,02 ммоль), вызванные добавлением $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0–300 экв.). В 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl, рН 7,4

Этот факт указывает на то, что только в случае **25a** кальций координирует карбонильную группу нафталимидного ядра. Как показывает анализ спектров (в том числе графики Джеб плот) рецепторы демонстрируют различную стехиометрию связывания. Вероятно, длина спейсера влияет на способ координации катионов, что отражается на оптическом отклике. Чтобы проанализировать оптический отклик и рассчитать константы связывания, мы провели флуоресцентное и спектрофотометрическое титрование с **25a-в** (Рисунок 2.36б). Согласно полученным данным, **25a** проявил наибольшую интенсивность флуоресценции (Рисунок 2.38а) и минимальный эффект тушения флуоресценции, вызванный добавлением Ca^{2+} .

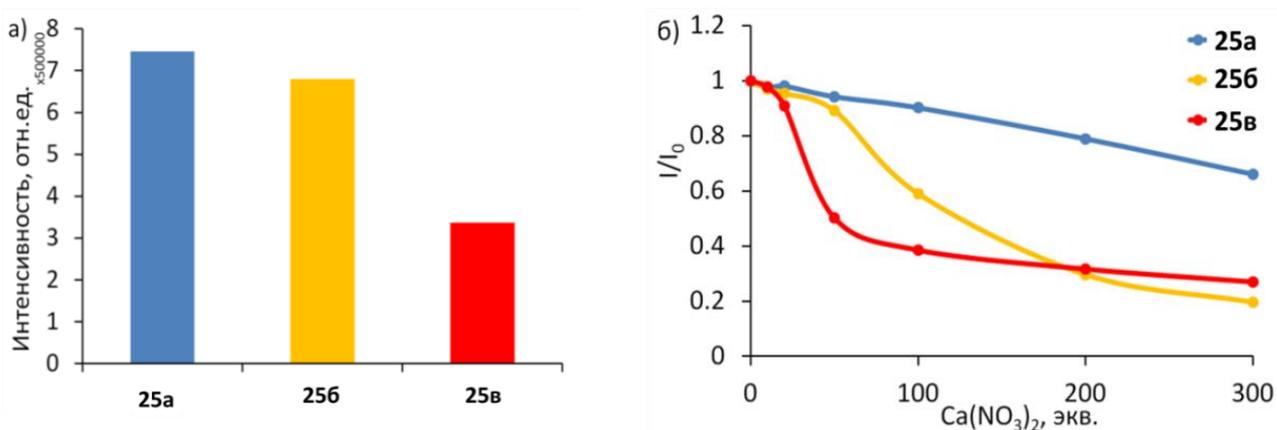


Рисунок 2.38 – а) – Относительная интенсивность флуоресценции **25а-в**; б) – Относительная интенсивность флуоресценции **25а-в** в присутствии 0-300 экв. $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$.
Условия: 0,01 мМ раствор **25а-в** в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 М NaCl pH 7,4

Рецептор связывает кальций (II) с наибольшим сродством по стехиометрии 1:2. В то время, как соединения **25б** и **25в** демонстрировали либо смешанную 1:1 и 1:2, либо чистую стехиометрию связывания 1:1 с катионами кальция (II). Причиной этого может быть близкое расположение карбонильной группы по отношению к фосфонатной группе, которая способствует координации второго катиона кальция. Таким образом, проведенные исследования показывают сильное влияние длины спейсера на сродство и стехиометрию распознавания кальция рецепторами. Был определен предел обнаружения для **25а** (0,025 мМ), для **25б** (0,015 мМ) и для **25в** (0,01 мМ). В ряду протестированных катионов Ba^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ и NH_4^+ только в присутствии Ba^{2+} и Mg^{2+} рецепторы продемонстрировали тушение флуоресценции, и благодаря чему появилась возможность рассчитать константы связывания (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Эффективные константы устойчивости ($\lg K_{\text{эфф}}$) **25а-в** для катионов по данным спектрофотометрического и флуоресцентного титрования (измерены в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl pH 7,4; 25°C, $C(L) = 2 \cdot 10^{-5}\text{M}$)

	$\lg K_{\text{эфф}}$		
	25а	25б	25в
$\text{Ca}^{2+}/\text{УФ-Вид}$	$\lg\beta_{12} = 7,70 \pm 0,01$	$\lg\beta_{11} = 4,19 \pm 0,01$ $\lg\beta_{12} = 6,60 \pm 0,05$	$\lg\beta_{11} = 3,96 \pm 0,01$
$\text{Ca}^{2+}/\text{Флуор}$	$\lg\beta_{12} = 7,61 \pm 0,03$	$\lg\beta_{11} = 4,05 \pm 0,03$ $\lg\beta_{12} = 6,42 \pm 0,05$	$\lg\beta_{11} = 3,92 \pm 0,02$
$\text{Ba}^{2+}/\text{УФ-Вид}$	$\lg\beta_{12} = 6,53 \pm 0,01$	$\lg\beta_{11} = 2,96 \pm 0,08$ $\lg\beta_{12} = 7,71 \pm 0,02$	$\lg\beta_{11} = 4,40 \pm 0,02$
$\text{Mg}^{2+}/\text{УФ-Вид}$	$\lg\beta_{12} = 6,31 \pm 0,01$	$\lg\beta_{12} = 7,49 \pm 0,01$	$\lg\beta_{11} = 4,80 \pm 0,02$

Для данных катионов константы устойчивости были аналогичны тем, что были определены для Ca^{2+} .

Следующим этапом работы было проведено ^1H -ЯМР-титрование соединений **25a**-**в** в присутствии $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ в смеси 75:25 MES-буфера 10 мМ, рН 6,2, и DMCO-d_6 . Добавление Ca^{2+} к **25a** приводило к сдвигу ароматических сигналов нафталимида в слабое поле (Рисунок 2.39).

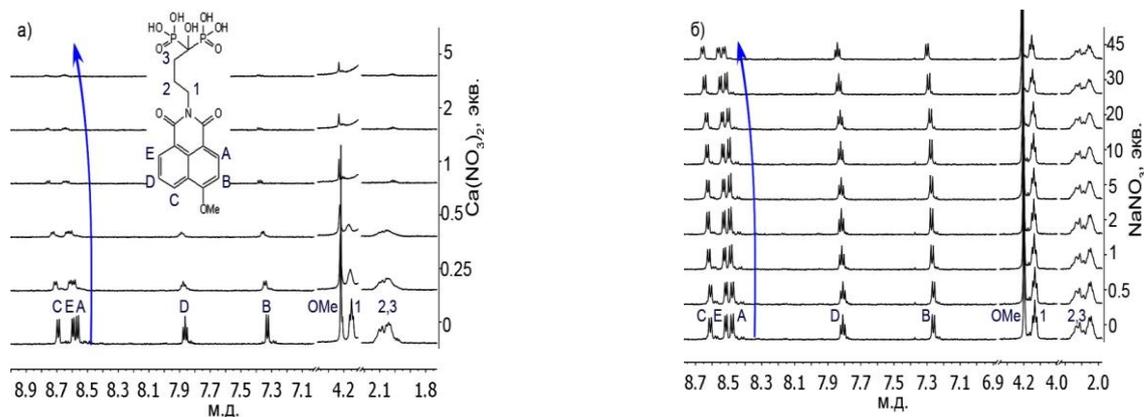


Рисунок 2.39 – Изменения в спектрах ^1H ЯМР соединения **25a** при добавлении: а) – $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0-2 экв.); б) – NaNO_3 (0-45 экв.). Условия: концентрация **25a** 1 мМ в смеси 75:25 D_2O - DMCO-d_6

После добавления 1 эквивалента все сигналы начинали уширяться, и наблюдалось образование осадка в ЯМР ампуле. По-видимому, это связано с тем, что катион кальция при более высоких концентрациях вызывает агрегацию **25a**. Эти эффекты были еще более ярко выражены для соединений **25б** и **25в**; уширение сигналов и осадок наблюдались еще до добавления 1 экв. кальция (Рисунок 2.40).

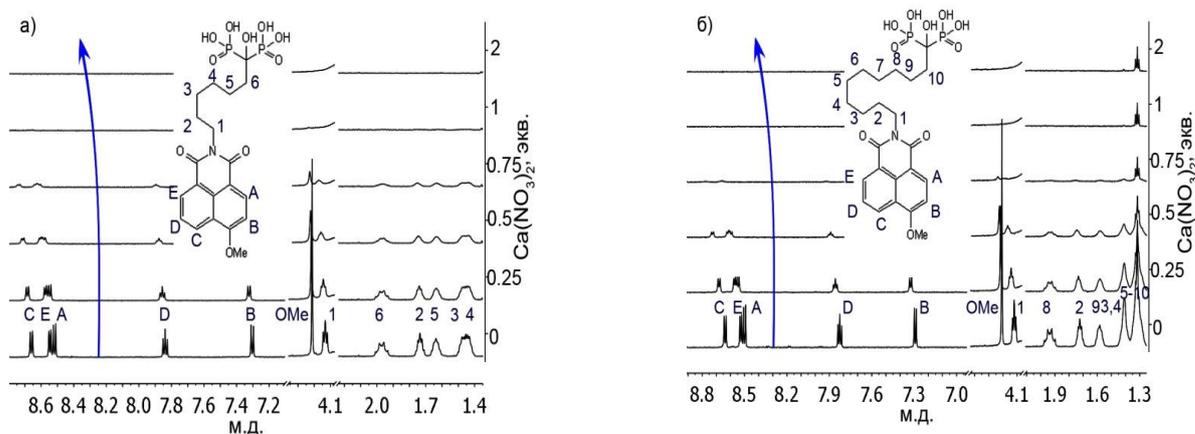


Рисунок 2.40 – Изменения в спектрах ^1H ЯМР соединений а) – **25б** и б) – **25в** при добавлении $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (0-2 экв.). Условия: концентрация **25б** и **25в** 1 мМ в смеси 75:25 MES 10 мМ, рН 6,2 и DMCO-d_6

Метод ЯМР оказался более чувствительным к агрегации, поскольку концентрация, используемая для титрования, в 100 раз выше (1 ммоль), чем концентрация, используемая при спектрофотометрических измерениях. При титровании **25a** NaNO_3 (ион натрия имеет тот же ионный радиус, что и кальций) и смещение сигналов наблюдалось только после добавления 30 экв. катиона, и образования осадка не происходило (Рисунок 2.38б). На основании этих данных нами было выдвинуто предположение, что чем больше длина спейсера, тем активнее происходит агрегация в присутствии кальция (II) и тем слабее оптический отклик. Вероятно, что в случае более длинных спейсеров нафталимидные красители легче изменяют свое пространственное расположение для образования межмолекулярного стекинга. Это объясняет сильное тушение флуоресценции, наблюдаемое после добавления Ca^{2+} к рецептору с самой длинной цепью (**25в**).

Агрегация соединений **25a-в** в присутствии кальция (II) может рассматриваться как процесс, моделирующий взаимодействие сенсоров с твердыми солями кальция или кальцификации. Поэтому, чтобы получить более полное представление о флуоресцентных свойствах агрегатов, мы исследовали флуоресценцию соединений при концентрации 1 мМ в ТРИС-буфере (рН 7,4) в отсутствие и в присутствии избытка ионов Ca^{2+} . Добавление 200 экв. нитрата кальция (II) вызывало агрегацию, помутнение раствора и при этом наблюдалось батохромное смещение максимума флуоресценции. Как видно на Рисунке 2.41, рецептор со спейсером наибольшей длины имеет наибольшее смещение максимума.

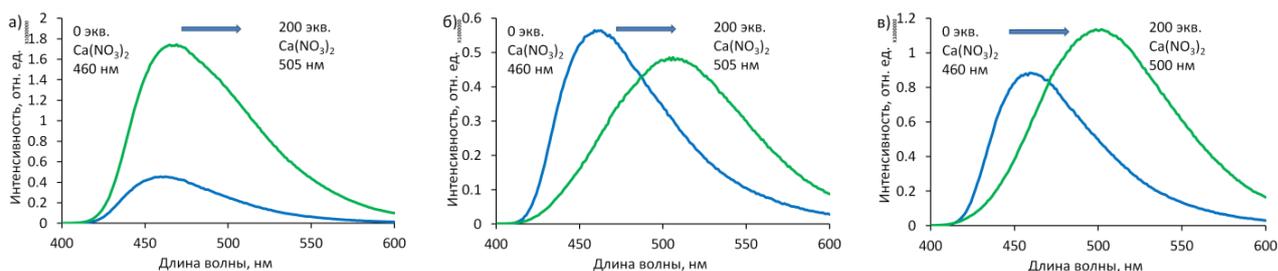


Рисунок 2.41 – Изменение спектров флуоресценции соединений: а) – **25a**, б) – **25б** и в) – **25в** при добавлении 200 экв. $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ к 0,5 мМ раствору соединений, растворенных в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl , рН 7,4

Согласно литературным данным [44, 45], данный сдвиг указывает на образование J-агрегатов нафталимидного фрагмента. Таким образом, при концентрации 1 мМ имеет место процесс увеличения интенсивности флуоресценции посредством агрегации (AIE aggregation-induced emission), вызванной катионом кальция (II). Конкурентные

эксперименты по обнаружению Ca^{2+} в присутствии конкурирующих катионов (Ba^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ и NH_4^+) показали, что соединение **25в** обладает большим флуоресцентным откликом и селективностью (Рисунок 2.42).

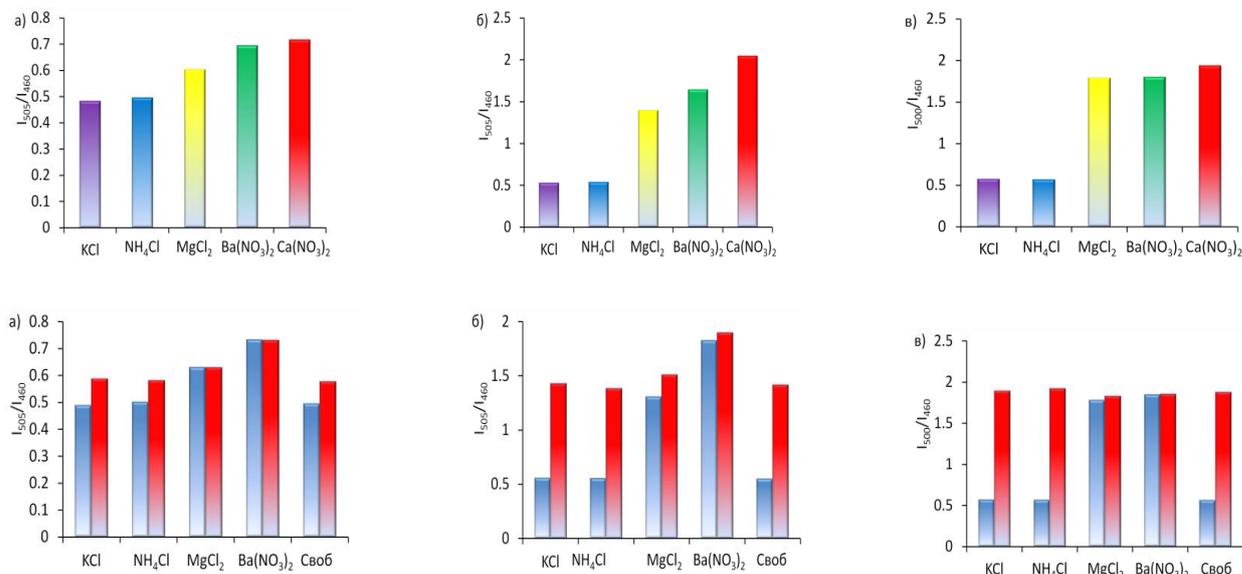


Рисунок 2.42 – Флуоресцентные отклики в присутствии различных катионов для: а) – **25а**, б) – **25б** и в) – **25в**. Верхние спектры представляют собой относительные изменения в соотношении интенсивностей флуоресценции после добавления 200 экв. катионов к 1 мМ раствору рецепторов, растворенных в 10 мМ ТРИС-буфере 0,1 NaCl, рН 7,4. Нижние спектры представляют собой результаты эксперимента по добавлению 5 экв. $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (красные столбцы) к 1 мМ раствору рецепторов + 200 экв. конкурирующего катиона (синие столбцы)

Квантово-химические расчеты флуоресцентных бисфосфонатов и их комплексов с кальцием (II)

Существует небольшое количество публикаций о структурах бисфосфонатов и NBP [271, 280]. Поскольку не удалось вырастить подходящий для рентгено-структурного анализа кристалл комплекса, был использован квантово-химический расчет для получения геометрии и описания свойств синтезированных соединений. Структуры были оптимизированы с помощью программного пакета Orca [281]. Все расчеты проводились для водной среды, которая учитывалась в приближении Conductor-like Polarizable Continuum Model (C-PCM) [282]. Первоначальный набор конформаций был получен с помощью программного обеспечения Avogadro, а затем он был оптимизирован полуэмпирическим методом с последующей обработкой ТФП, дающей наиболее

стабильные конформации. Окончательная оптимизация была проведена с использованием функционала ω B97X-D3 [283] и базиса def2-TZVP [284]. Наиболее энергетически выгодные конформации соединения **25a** и **256** и их комплексов с ионами кальция показаны на Рисунке 2.43.

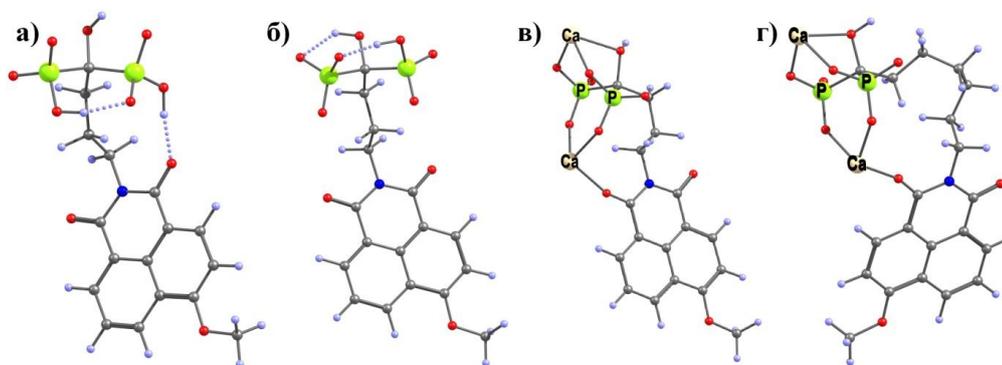


Рисунок 2.43 – а), б) – Структуры свободного соединения **25a**; в) – комплекса **25a** с Ca^{2+} и г) – **256** с Ca^{2+} , полученные оптимизацией структуры с помощью ТФП (ω B97X-D3/def2-TZVP)

Полученные результаты хорошо согласуются с утверждением [285], что водородная связь играет ключевую роль в образовании пространственной структуры бисфосфоната. Для свободных рецепторов характерны взаимодействия $-\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$, а также водородная связь между атомом кислорода нафталимидного фрагмента (циклические формы). Взаимодействия между алифатической цепью и ароматическим кольцом наблюдались в спектрах ROESY (Рисунки 2.44 и 2.45).

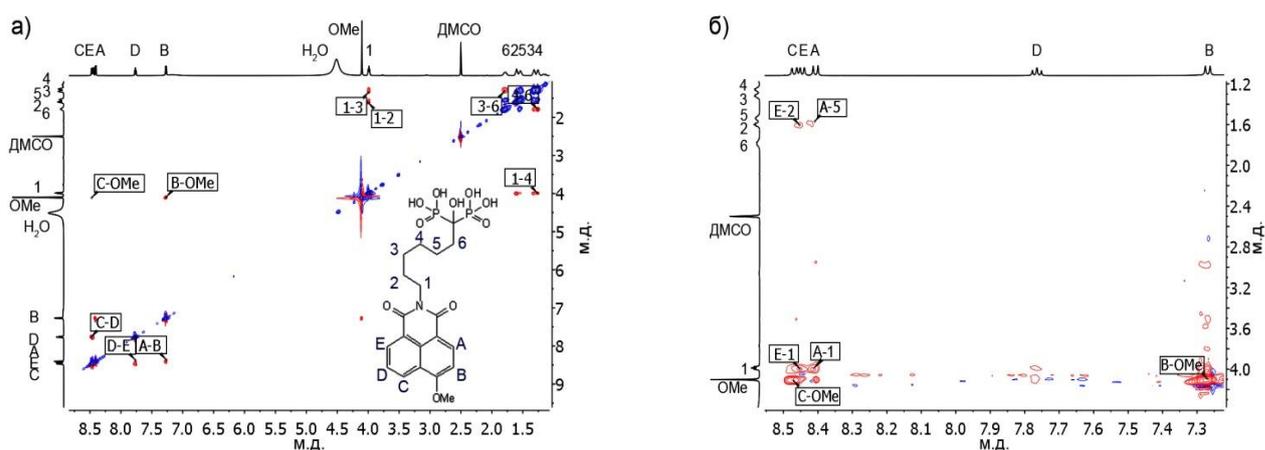


Рисунок 2.44 – а) – Соотнесенный спектр ЯМР ROESY (600 МГц, ДМСО- d_6 , 298 К) **256** и б) – корреляции между ароматическими и алифатическими резонансными протонами

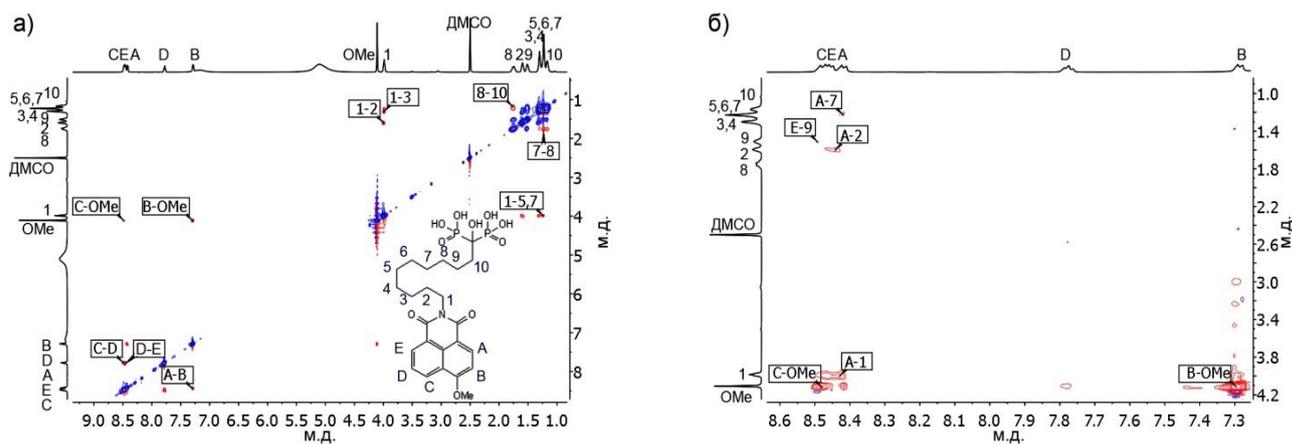


Рисунок 2.45 – а) – Соотнесенный спектр ЯМР ROESY (600 МГц, ДМСО-d₆, 298 К) **25в** и б) – корреляции между ароматическими и алифатическими резонансными протонами

Для комплексов кальция все шесть оптимальных структур имеют координацию Ca²⁺ с одним атомом кислорода карбонильной группы нафталимида. Во всех случаях Ca²⁺ находится в плоскости ароматического кольца нафталимида. В то же время комплексы Ca²⁺ **25а** и **25б** демонстрируют некоторые различия, связанные с длиной спейсера и, следовательно, его гибкостью. Для **25а** все углы O–Ca–O очень близки к 90° (углы, образованные карбонильным кислородом, все они примерно на 10° больше). При этом ни один из бисфосфонатных атомов кислорода не находится в плоскости ароматического фрагмента. В случае **25б** один из бисфосфонатных атомов кислорода находится практически в плоскости ароматического фрагмента, и угол O–Ca–O в этой плоскости очень близок к 120°. Таким образом, в **25а** катион Ca²⁺, скоординированный с тремя атомами кислорода, можно рассматривать как тригональную бипирамиду. Второй ион Ca²⁺ в комплексах Ca₂L (**25а** и **25б**) координирован гидроксильной группой. Угол O–Ca–O с бисфосфонатными атомами кислорода очень близок к 90°, в то время как два других угла составляют приблизительно 75°.

Следует отметить, что циклические формы (как в свободном виде, так и в присутствии Ca²⁺) более устойчивы по сравнению с нециклическими формами БП. Однако стабильность циклической формы снижается по мере того, как отрицательный заряд бисфосфонатного фрагмента или длина спейсера увеличивается. Например, разница в энергии для циклической и нециклической форм Ca₂L (**25а**) составляет 13 ккал/моль, а для Ca₂L (**25б**) – 8 ккал/моль; CaHL (**25б**) – 5 ккал/моль.

Молекулярное моделирование также использовалось для характеристики флуоресцентных свойств БП. Вреязависимая теория функционала плотности (Time-

dependent density functional theory TD-ТФП) применялась для расчета энергий низколежащих синглетных и триплетных возбужденных состояний **25a** и **25b** в водном растворе: H_2L^{2-} , HL^{3-} , L^{4-} , CaL^{2-} , CaHL^- и Ca_2L . Эти расчеты были выполнены с помощью программного пакета Orca [281]. Анализ формы орбиталей показал, что бисфосфонатный фрагмент не оказывает влияния на орбитали ароматического фрагмента. Из полученных данных видно, что степень ионизации фосфоновой группы, а также присоединение ионов кальция оказывают минимальное влияние на интенсивность флуоресценции БП. Рассчитанные энергии вертикальных переходов первых восьми возбужденных состояний (в электрон-Вольтах) представлены в Таблицах 2.10 и 2.11, диаграммы возбужденных состояний изображены на Рисунке 2.46.

Таблица 2.10 – Энергии вертикальных переходов некоторых анионов и кальциевых производных **25a**

Возбужденное состояние	Вертикальная энергия возбуждения для частицы (eV)					
	H_2L^{2-}	HL^{3-}	L^{4-}	CaL^{2-}	CaHL^-	Ca_2L
T1 ($\pi - \pi^*$)	2,38	2,39	2,40	2,34	2,33	2,33
T2 ($\pi - \pi^*$)	3,58	3,61	3,62	3,53	3,51	3,51
S1 ($\pi - \pi^*$)	3,83	3,86	3,87	3,73	3,72	3,72
T3 ($\pi - \pi^*$)	3,86	3,89	3,91	3,80	3,78	3,78
T4 ($\pi - \pi^*$)	4,27	4,25	4,23	4,29	4,29	4,29
T5 ($\pi - \pi^*$)	4,31	4,27	4,26	4,37	4,38	4,38
S2 ($\pi - \pi^*$)	4,39	4,41	4,41	4,35	4,34	4,34
T6 ($\pi - \pi^*$)	4,49	4,40	4,34	4,43	4,47	4,47

Таблица 2.11 – Энергии вертикальных переходов некоторых анионов и кальциевых производных **25b**

Возбужденное состояние	Вертикальная энергия возбуждения для частицы (eV)					
	H_2L^{2-}	HL^{3-}	L^{4-}	CaL^{2-}	CaHL^-	Ca_2L
T1 ($\pi - \pi^*$)	2,38	2,39	2,39	2,35	2,34	2,34
T2 ($\pi - \pi^*$)	3,59	3,61	3,61	3,50	3,49	3,50
S1 ($\pi - \pi^*$)	3,84	3,86	3,86	3,77	3,76	3,76
T3 ($\pi - \pi^*$)	3,88	3,89	3,89	3,79	3,78	3,79
T4 ($\pi - \pi^*$)	4,25	4,25	4,25	4,26	4,26	4,26
T5 ($\pi - \pi^*$)	4,34	4,29	4,29	4,32	4,33	4,32
S2 ($\pi - \pi^*$)	4,40	4,41	4,41	4,35	4,34	4,34
T6 ($\pi - \pi^*$)	4,42	4,41	4,41	4,55	4,55	4,56

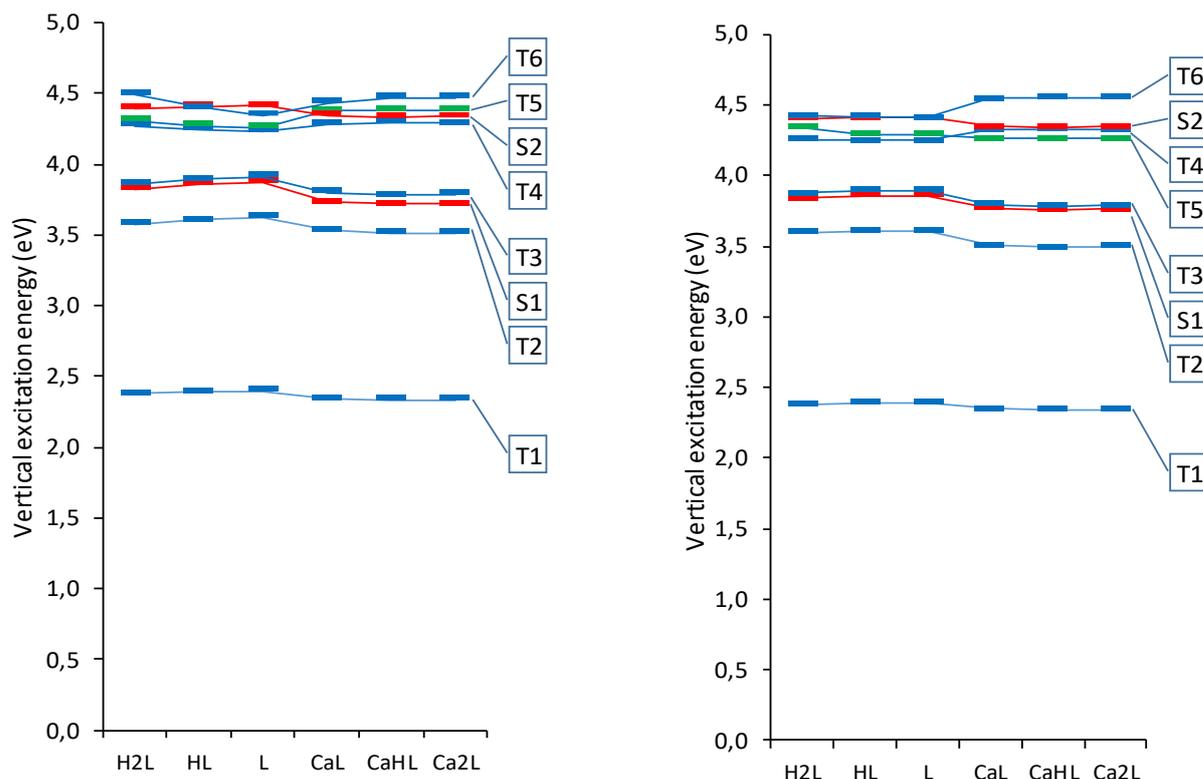


Рисунок 2.46 – Диаграммы возбуждённых состояний анионов и кальциевых производных **25a** (слева) и **25b** (справа)

Отнесение переходов к типу $\pi - \pi^*$ или $n - \pi^*$ выполнено на основе рассмотрения соответствующих натуральных орбиталей, примеры которых представлены на Рисунке 2.47. Из восьми исследованных для каждой частицы переходов семь относятся к типу $\pi - \pi^*$, и лишь один к типу $n - \pi^*$.

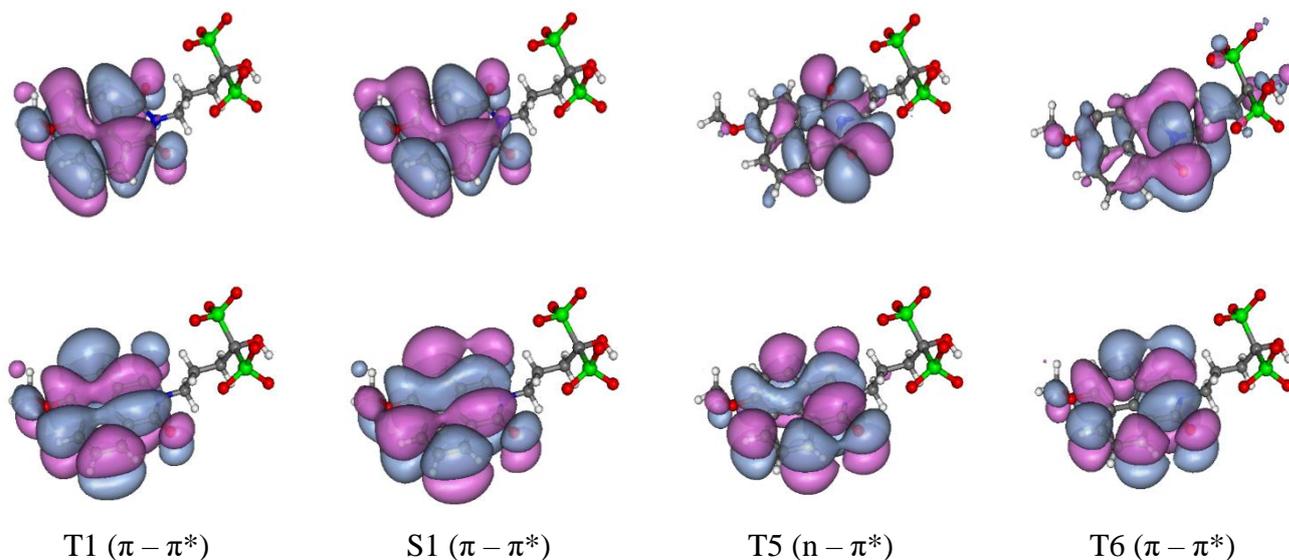


Рисунок 2.47 – Натуральные орбитали исходного (верхний ряд) и конечного (нижний ряд) состояний для некоторых электронных переходов аниона L^{4-} (**25a**)

Анализ формы натуральных орбиталей позволил сделать вывод о том, что почти во всех исследованных случаях в электронных переходах участвуют только орбитали ароматического фрагмента и не участвуют орбитали бисфосфонатной группы. В связи с этим, энергия всех рассматриваемых переходов H_2L^{2-} , HL^{3-} и L^{4-} мало зависит от величины заряда, в особенности для **25б**. Для **25а** зависимость от заряда несколько более заметна, что естественно, поскольку в этой молекуле расстояние между ароматическим ядром и бисфосфонатной группой меньше. Значительное смещение уровня T6 в ряду анионов **25а** объясняется участием в этом переходе орбиталей бисфосфонатной группы (Рисунки 2.46 и 2.47).

Основным безызлучательным процессом, определяющим интенсивность флуоресценции люминофоров на основе 1,8-нафталимида, является интеркомбинационная конверсия (intersystem crossing) – переход молекулы с синглетного уровня S1 на нижележащий триплетный [286]. Согласно правилу Эль-Сайеда (El-Sayed's rule) [287], если состояние S1 соответствует $\pi - \pi^*$ переходу, интеркомбинационная конверсия возможна только на триплетный уровень, соответствующий $n - \pi^*$ переходу. Исследованные нами частицы имеют единственный такой уровень – T5, но он лежит существенно выше S1, поэтому все исследованные молекулы являются хорошими люминофорами, независимо от степени ионизации бисфосфонатной группы и от количества присоединенных к ней атомов кальция.

Как видно из диаграмм, представленных на Рисунке 2.46, присоединение кальция к ионам **25а** и **25б** несколько снижает энергии первых четырех возбужденных состояний. Вызванный этим батохромный сдвиг не превышает 10 нм. Это смещение определяется взаимодействием иона кальция с π -электронной системой ароматического фрагмента и практически не зависит от длины углеводородного фрагмента, заряда бисфосфонатной группы и наличия связанного с ней протона или второго атома кальция.

Что касается высоколежащих возбужденных состояний, то здесь влияние длины углеводородного фрагмента проявляется значительно сильнее, что, по-видимому, вызвано упомянутой ранее разницей в структурных характеристиках кальциевых производных, но смещение этих уровней практически не оказывает влияния на спектральнолюминесцентные свойства рассматриваемых веществ.

Что касается вероятностей электронных переходов, то присоединение кальция к ионам незначительно повышает расчётное значение силы осциллятора (например, от 0,35

для HL^{3-} до 0,39 для CaHL^- , **25б**), то есть, присоединение иона кальция может лишь слегка увеличивать интенсивность полос поглощения.

Следующим этапом исследования было определение ингибирующей эффективности, изучение оптических свойств и влияния pH на интенсивность флуоресценции. Ингибирующую эффективность для бисфосфонатов определяли по отношению к отложениям карбоната и сульфата кальция по протоколу NACE [219] (Таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Ингибирующая эффективность бисфосфонатов **25а-в**, **28**, **30** по протоколу NACE [219] Концентрация ингибиторов **25а-в**, **28**, **30**, **ОЭДФ**, **НТФ** при изучении ингибирующих свойств: $C=4,85 \cdot 10^{-2}$ ммоль/л

Ингибитор	Эффективность ингибирования, %	
	Сульфат кальция	Карбонат кальция
25а	79±2	53±3
25б	78±2	54±3
25в	77±2	52±2
28	81±3	49±2
30	72±3	51±4
ОЭДФ	92±2	63±2
НТФ	98±3	94±2

Как видно из таблицы 2.12 наличие флуоресцентной метки незначительно снижает ингибирующую способность соединений **25а-в**, **28** относительно **ОЭДФ**, в то же время для соединения **30** ингибирующая способность уменьшилась относительно **НТФ** существенно больше.

Заключение по разделу

Таким образом, были успешно синтезированы новые флуоресцентные бисфосфонаты путем конъюгации с нафталимидом, подробно изучены их спектральные и сенсорные свойства по распознаванию кальция (II). Флуоресцентные бисфосфонаты демонстрируют высокие квантовые выходы в водном растворе и высокое сродство к иону кальция в воде ($\lg K \geq 4$). Структуры комплексов кальция (II) были получены из расчетов методом ТФП. Как показали оптические исследования, сенсор **25а** с самым коротким спейсером способен к дополнительной координации катиона Ca^{2+} нафталимидным ядром (по группе $\text{C}=\text{O}$), тем самым увеличивая общее сродство к Ca^{2+} . Соединения **25б** и **25в** с

более длинным спейсером не образуют данную связь и имеют тенденцию к агрегации в воде за счет взаимодействий нафталимид-нафталимид в присутствии высоких концентраций $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. Особенности их использования для визуализации процесса начала кристаллизации солей жесткости и изучения кальцификации в живых клетках представлены в главах 3 и 5 соответственно.

После того как представители обоих классов флуоресцентных ингибиторов солеотложения были синтезированы и изучены, было выдвинуто предположение о возможности флуоресцентного детектирования и определения концентрации широко используемых в водоподготовке соединений фосфора. Аналогичный подход активно развивается в области создания флуоресцентных сенсоров на пирофосфат для экспресс анализа его концентрации в биологических средах, однако в промышленных направлениях ранее не применялся, и в литературе отсутствуют примеры флуоресцентного детектирования ОЭДФ, НТФ и их ближайших аналогов. В следующем разделе описан подход к созданию сенсорных криогелей и изучение их оптических и сенсорных свойств в отношении фосфорных ингибиторов солеотложения.

2.5. Флуоресцентное детектирование фосфонатов с использованием материалов на основе криополимеров

Содержание раздела опубликовано в работах [252, 288].

Криогели представляют собой класс суперпористых губчатых трехмерных сетчатых гелевых структур, полученных методом замораживания-оттаивания, и могут стать перспективным материалом – носителем флуоресцентных рецепторов [289]. Криогели обладают уникальной сетчатой высокомакропористой структурой, а также механической и химической стабильностью [290]. Поэтому данные материалы могут с успехом применяться в различных областях, таких как биология и биотехнология [291], медицина [292, 293], технология [294], экология [295, 296] и других [297]. Гидрофильные функциональные группы, например, $(-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ позволяют эффективно удерживать воду, что важно при работе в водных средах [298]. Температура синтеза, время полимеризации, тип сшивки, содержание используемых мономеров и скорость замерзания – параметры, которые определяют физические свойства криогеля [290, 299, 300]. Криогели с особыми свойствами могут быть синтезированы сополимеризацией с мономерами, способными к хелатированию целевых молекул [295, 301] и имеющих флуоресцентный фрагмент,

чувствительный к связыванию аналита [302–304]. Несмотря на то, что криогели являются перспективными материалами для создания сенсоров, в литературе имеется лишь несколько примеров флуоресцентных сенсоров на основе криогелей [279, 305].

Недавно в литературе были описаны два аналитических метода с низкими пределами обнаружения фосфонатов в сточных водах [306]. Первый метод основан на ионообменной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением и включает меченные изотопами внутренние фосфонатные стандарты. Описанные пределы обнаружения в поверхностных водах составляют 0,04-0,16 мкг/л, в сточных водах 0,6-2,3 мкг/л, в реках и суспензиях <0,1 мг/кг, в твердых частицах сточных вод <1 мг/кг [307]. Другой метод основан на предварительном метилировании фосфонатов. Обнаружение проводится с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с орбитальной масс-спектрометрией с пределом обнаружения: 0,010 мкг/л ОЭДФ, 0,008 мкг/л НТФ [308]. Несмотря на очевидные преимущества описанных методов с использованием хроматографии (высокая точность определения содержания фосфонатов и низкие пределы обнаружения), их применение для онлайн-обнаружения невозможно из-за обязательной пробоподготовки.

НТФ используется в качестве антискаланта во многих системах циркуляции холодной воды с рекомендуемой дозировкой 5-20 мг/л (0,017-0,067 ммоль/л) [309], а в качестве ингибитора коррозии он используется в дозировках 20-80 мг/л (0,067-0,27 ммоль/л) [309, 313].

В данном разделе будет рассмотрен синтез и комплексообразующие свойства мономера **8** по отношению к фосфонатам. Сенсор объединяет в своей структуре 1,8-нафталимид [311] в качестве флуоресцентного сигнального элемента и рецепторный фрагмент для связывания анионов трис (2-аминоэтил) амин (ТРЕН). Данный мономер был использован для синтеза криополимерных материалов P1-3 (массовое содержание **8** увеличивается в ряду: P3 > P2 > P1), (Рисунок 2.48). Были проведены детальные исследования полученных криогелей и их молекулярных комплексов с фосфонатами. Насколько нам известно, это первое сообщение о криополимерах с флуоресцентной меткой, которые могут применяться для обнаружения ингибиторов солеотложения в водных средах.

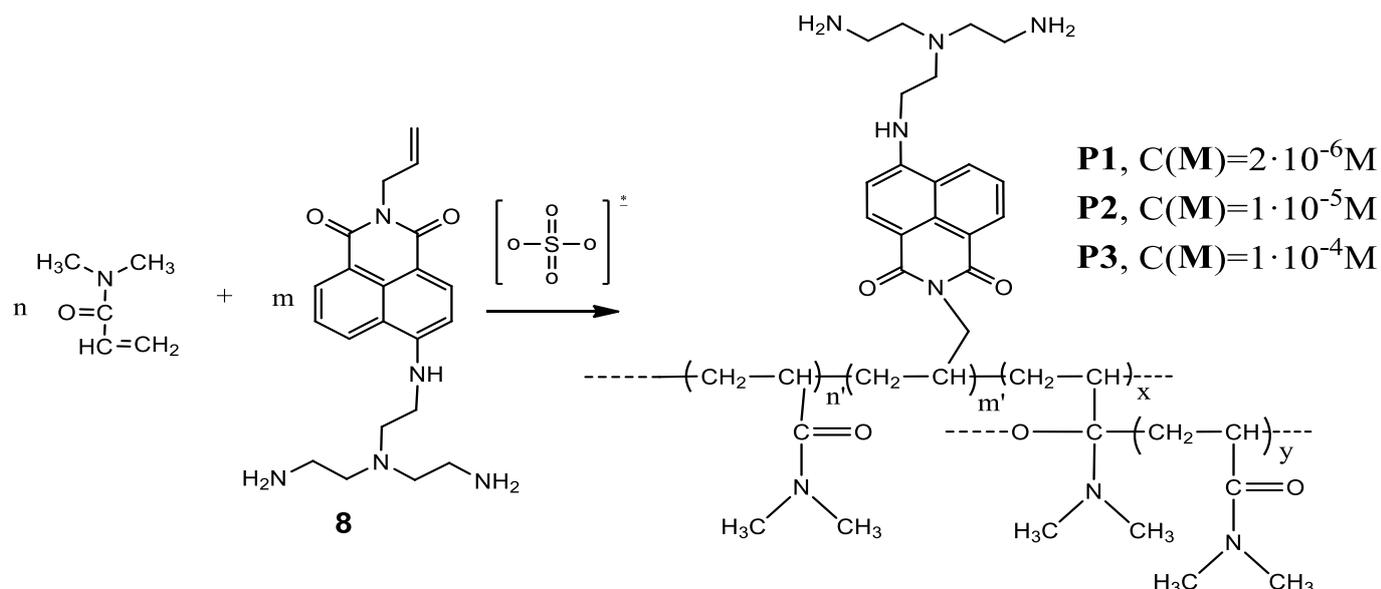


Рисунок 2.48 – Схема синтеза нафталиimid-содержащих криогелей **P1-3**

Идея ПЭТ (Photoinduced electron transfer – фотоиндуцированный процесс переноса электрона) сенсора реализована при создании соединения **8**. Свободные электронные пары атомов азота аминогрупп должны уменьшать интенсивность флуоресценции нафталиimidного красителя в процессе ПЭТ. Но при протонировании аминогрупп интенсивность флуоресценции должна восстанавливаться. Координация аниона с рецептором способствует протонированию свободных аминогрупп, что дает возможность обнаруживать анионы. Проведенные эксперименты привели к выводу, что полиаммониевые рецепторы на основе нафталиimida демонстрируют два возможных механизма обнаружения анионов: (i) координация аниона препятствует процессу ПЭТ путем протонирования свободной аминогруппы, и наблюдается увеличение интенсивности флуоресценции (этот механизм наблюдался для рецепторов при pH выше 8,6); (ii) координация аниона вызывает агрегацию красителей, что приводит к сильному тушению флуоресценции нафталиimida.

Фосфонаты являются структурными аналогами пирофосфата (PPi) и хорошо известны как высокоэффективные ингибиторы солеотложения для промышленной водоподготовки (Рисунок 2.49) [267].

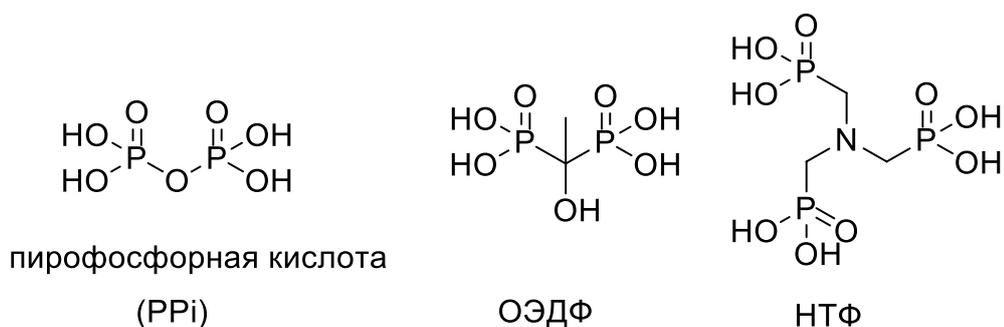


Рисунок 2.49 – Структуры PPi (пирофосфорная кислота), ОЭДФ (этидроновая кислота, 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновая кислота), НТФ (аминотрис (метиленфосфоновая кислота)), использованные в данной работе

Изучение взаимодействия **8** с фосфонатами

Для определения оптимального диапазона pH с целью изучения анион-связывающих свойств рецептора были проведены тестовые эксперименты по титрованию **8** пирофосфатом. Ожидалось, что более высокая кислотность соответствующей пирофосфорной кислоты должна привести к более сильному флуоресцентному отклику. Добавление избытка (100 экв.) пирофосфата вызывало увеличение интенсивности флуоресценции при pH 8,6-10,5, достигая максимума при pH 9,0-9,6. Поэтому для дальнейших измерений был выбран 50 ммоль трис (гидроксиметил) аминометановый буфер (ТРИС), pH 9,2 (Рисунок 2.50а).

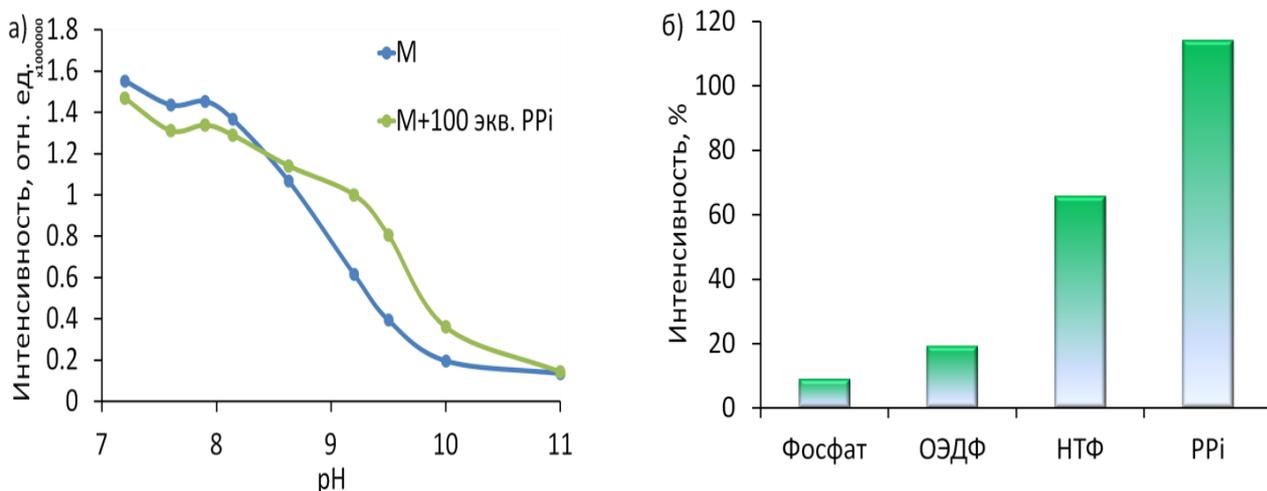


Рисунок 2.50 – а) – Зависимости флуоресценции от pH для **8** (0,01 ммоль) и в присутствии PPi (1 ммоль). Условия: Смеси 50 ммоль ТРИС/НСl при фиксированном значении pH; б) – Флуоресцентный отклик **8** $((I/I_0) - 1) \cdot 100$) в присутствии анионов. Условия: 0,01 ммоль **8** в 50 ммоль ТРИС-буфере (pH 9,2) в присутствии 100 экв (1 ммоль) анионов

Флуоресцентное титрование было проведено с серией анионов (в виде натриевых солей): фторид, хлорид, бромид, йодид, нитрат, перхлорат, сульфат, оксалат, фосфат, РРi и фосфонатов ОЭДФ и НТФ. Добавление РРi вызывало наибольшее усиление флуоресценции. Большая часть исследованных анионов при добавлении к раствору соединения **8** не вызывала каких-либо изменений в спектрах поглощения и флуоресценции. Не наблюдалось изменений и в присутствии йодид-аниона, который может вызывать динамическое тушение флуоресценции. Напротив, сильно заряженные анионы, такие как пиродифосфат и фосфонаты (Рисунок 2.50б, 2.51), приводили к сильному увеличению интенсивности флуоресценции.

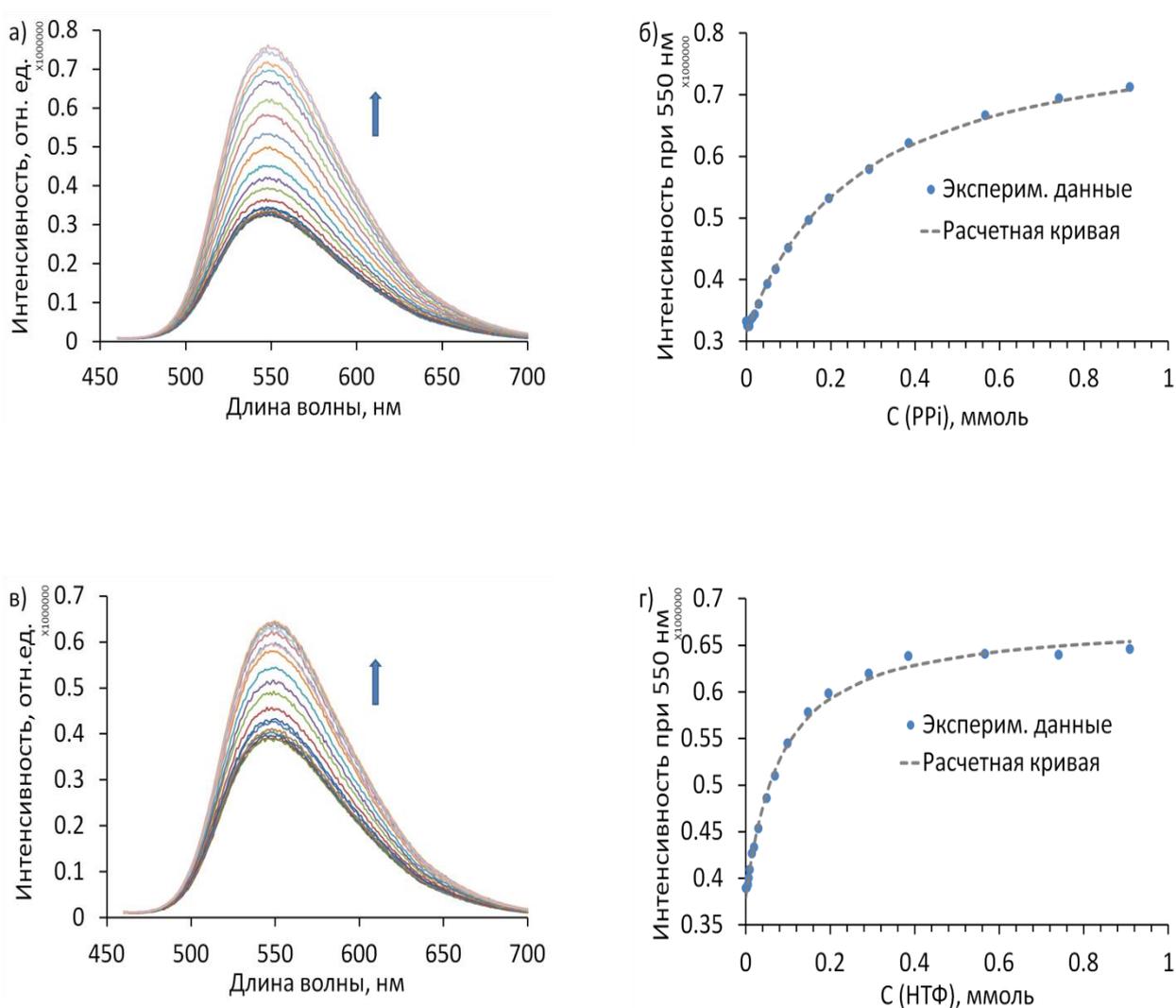


Рисунок 2.51 – а) – График флуоресцентного титрования рецептора **8** с РРi вместе с б) – расчетной кривой; в) – График флуоресцентного титрования рецептора **8** с НТФ вместе с г) расчетной кривой. Условия: 0,01 ммоль рецептора в 50 ммоль ТРИС-буфере (рН 9,2)

Константы связывания были рассчитаны с использованием программы НурСпек [312] (Таблица 2.13). Стехиометрия связывания была определена с помощью процедуры Джоб Плот и наилучшего соответствия с расчетными графиками [316, 317]. Полученные константы связывания свидетельствуют об относительной стабильности фосфонатных комплексов в диапазоне рН, который применяется в водоподготовке [268].

Таблица 2.13 – Константы связывания ($\lg K$) для выбранных анионов, полученные по результатам флуоресцентного, УФ- и ЯМР-титрования при 25°C

Анион L	Равновесие	$\lg K$		
		Флуоресценция	УФ	ЯМР
Фосфат	$L + M \rightleftharpoons LM$	3,29±0,01	3,68±0,01	-
ОЭДФ	$L + M \rightleftharpoons LM$	3,37±0,03	3,72±0,01	3,10±0,06
НТФ	$L + M \rightleftharpoons LM$	3,96±0,02	4,29±0,01	3,47±0,04
	$2L + M \rightleftharpoons L_2(M)$	6,34±0,06	6,84±0,02	7,41±0,06
РРi	$L + M \rightleftharpoons LM$	3,59±0,01	4,38±0,02	3,76±0,09

Концентрация **8** составила 0,01 ммоль при флуоресцентном, 0,05 ммоль для УФ-; 1 ммоль при ЯМР-титровании; раствор фосфонатов или фосфата в 50 ммоль ТРИС-буфере (рН 9,2 для флуоресцентного, УФ-; рН 7,2 для ЯМР титрования)

Наши недавние исследования полиаминов, содержащих нафталимиды, показали, что координация второго протона в первичной аминогруппе является решающим фактором для увеличения флуоресценции. При анализе диаграммы распределения частиц полиаминонафталимида **8** в присутствии пирофосфата мы пришли к выводу, что комплекс $[8 \cdot H_3P_2O_7]^-$ является преобладающим при рН 7. Вторичное протонирование рецептора, т.е. образование частицы $8 \cdot H_2^{2+}$, ответственно за усиление флуоресценции.

Наши недавние исследования полиаминов, содержащих нафталимиды, показали, что координация второго протона в первичной аминогруппе является решающим фактором для увеличения флуоресценции. При анализе диаграммы распределения частиц полиаминонафталимида **8** в присутствии пирофосфата мы пришли к выводу, что комплекс $[8 \cdot H_3P_2O_7]^-$ является преобладающим при рН 7. Вторичное протонирование рецептора, т.е. образование частицы $8 \cdot H_2^{2+}$ ответственно за усиление флуоресценции.

Анализ результатов титрований показал, что НТФ имеет наибольшее сродство ($17700 M^{-1}$) к **8** среди рассмотренных анионов.

Было выдвинуто предположение, что такое же взаимодействие соединения **8** с фосфонатами может быть достигнуто только при определенной степени протонирования,

так, например, для частиц $\mathbf{8} \cdot \text{H}_2^{2+}$ и $\mathbf{8} \cdot \text{H}^+$ при нейтральных значениях рН предполагается взаимодействие с $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$ и $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$. Исходя из литературных данных о значениях констант протонирования для ОЭДФ и НТФ, можно сделать вывод, что моно- и дипротонированные частицы ответственны за усиление флуоресценции при координации с $\mathbf{8}$ при рН 9 [265].

Исследование комплексообразующих свойств соединения $\mathbf{8}$ методом ЯМР

Дополнительные данные о координации фосфонатов с $\mathbf{8}$ были получены посредством ^1H ЯМР титрования (50 ммоль ТРИС-буфер в D_2O , рН 7,2, 10% ДМСО-*d*6). Более низкое значение рН (и 10% ДМСО) было выбрано из соображений растворимости (известно, что нафталимиды могут агрегировать в определенных условиях и/или при координации с некоторыми частицами) [279]. Как следует из рисунка 2.52, добавление фосфонатов к $\mathbf{8}$ приводит к сдвигу ароматических сигналов нафталимида в сильное поле. Наиболее сильные изменения наблюдались в случае НТФ (Рисунок 2.52а).

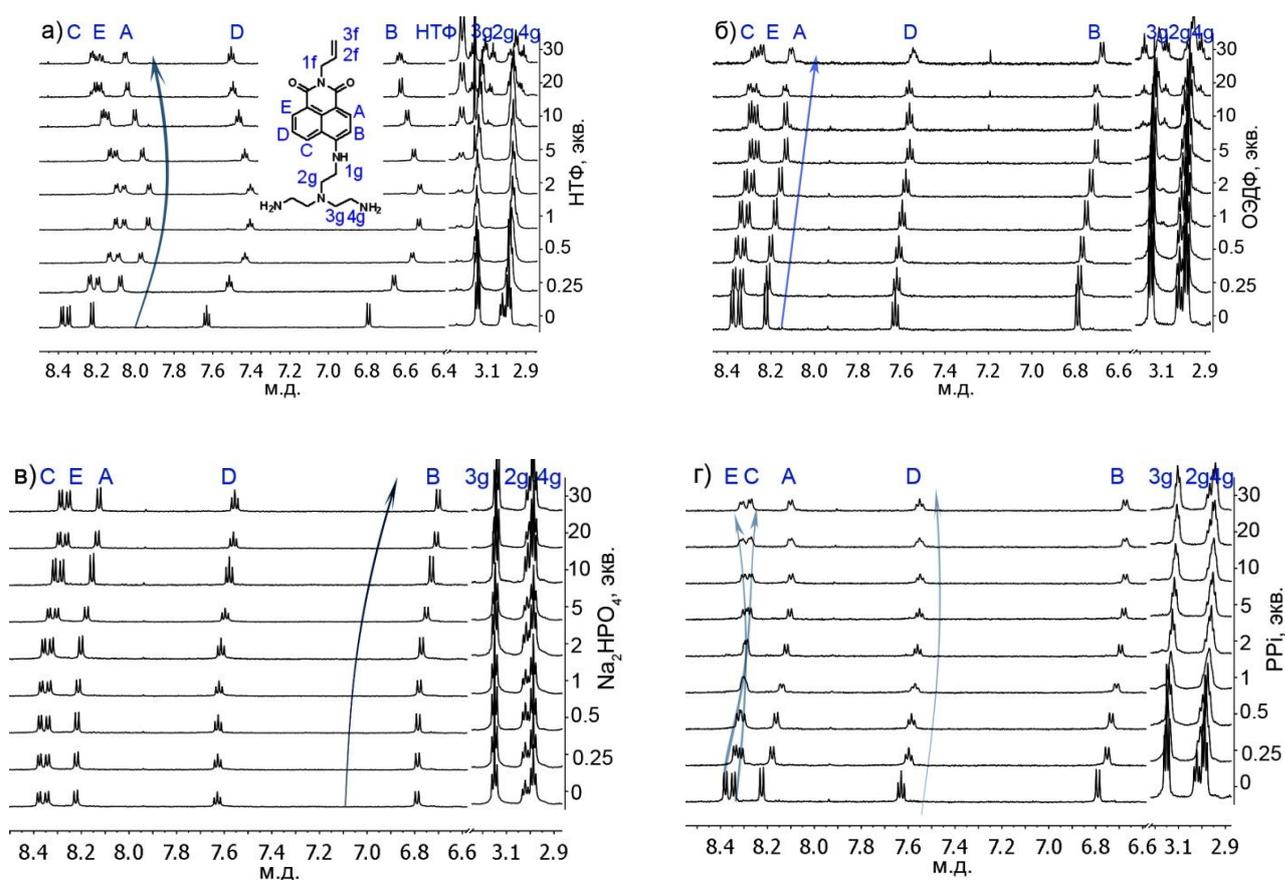


Рисунок 2.52 – ^1H ЯМР-титрование $\mathbf{8}$ а) – НТФ, б) – ОЭДФ, в) – Na_2HPO_4 и г) – PPi .

Условия: 50 ммоль ТРИС-буфер в D_2O (рН 7,2 10% ДМСО-*d*6), концентрация соединения $\mathbf{8}$ 1 ммоль

Добавление нескольких эквивалентов НТФ вызывало существенный сдвиг ароматических и алифатических сигналов в сильное поле, в то время как добавление более двух эквивалентов приводило к сдвигу в слабое поле и расщеплению сигналов. Основываясь на предыдущих исследованиях, можно сделать вывод, что координация первой молекулы НТФ увеличивает степень протонирования рецептора (т.е. сдвигает значения pK_a аминов), и, таким образом, наблюдается сдвиг в сильное поле при ЯМР-титровании. Последующий сдвиг в слабое поле указывает на образование комплекса 1:2. Последнее обычно наблюдалось после добавления более 100 экв. при флуоресцентном титровании и приводило к тушению флуоресценции.

На основании данных ЯМР-титрования были рассчитаны константы устойчивости комплексов для НТФ с **8**: $\lg\beta_{11} = 3,47 \pm 0,04$, $\lg\beta_{12} = 7,41 \pm 0,06$, для ОЭДФ $\lg K = 3,10 \pm 0,06$ и для РРi $\lg K = 3,76 \pm 0,09$. Полученные значения хорошо согласуются с результатами флуоресцентного титрования, приведенными в таблице 2.13.

Дополнительно были проведены двумерные ЯМР-эксперименты (Рисунок 2.53).

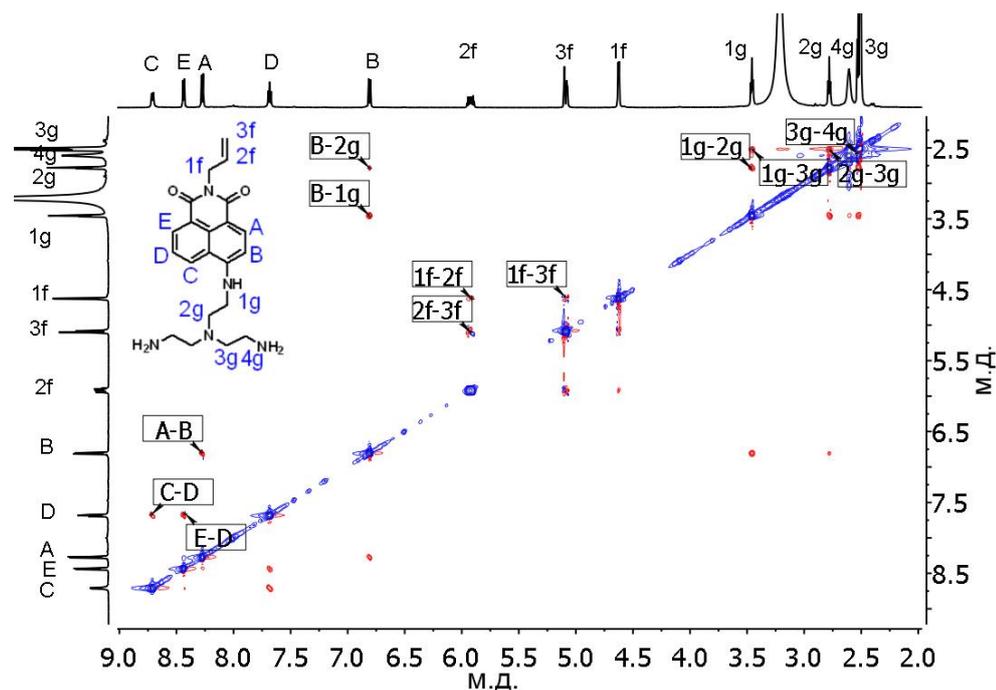


Рисунок 2.53 – ROESY ЯМР спектр соединения **8** (600 МГц, ДМСО-*d*₆, 298К)

В спектре ЯМР ROESY наблюдаются ароматические-алифатические корреляции B-1g и B-2g, которые указывают на то, что алифатическая часть соединения **8** расположена близко к ароматическому кольцу.

Следует отметить, что во время флуоресцентного и фотометрического титрования при концентрации ниже 0,5 ммоль с фосфонатами агрегация не наблюдалась.

Квантово-химические расчеты методом ДФТ и оптимизация геометрии **8**

С помощью квантово-химических расчетов были смоделированы свойства соединения **8**, а также оптимизирована его геометрия. Структура соединения **8** и его комплексов были оптимизированы с помощью программного пакета Orca [281]. Для этого был использован функционал DFT PBE0/def2 SVP&def2/J [284]. Все расчеты проводились в водной среде, которая учитывалась в приближении Conductor-like Polarizable Continuum Model (C-PCM) [282]. Визуализация молекулярных орбиталей была выполнена в программе Orca. Сначала была рассчитана энергия возможных состояний соединения **8** при протонировании первичных аминов, обозначенных далее как N₁ и N₂ (N₁ равно N₂) и третичного амина N₃.

Данные, приведенные в Таблице 2.14, свидетельствуют о том, что протонирование первичного амина N₁ является более энергетически выгодным, чем протонирование третичного амина (запрещенная зона составляет 18,2 ккал/моль для H·**8**⁺ и 4,3 ккал/моль для H₂·**8**²⁺).

Таблица 2.14 – Относительные энергии **8** и его протонированных форм (незаряженный **8** был выбран в качестве нулевого уровня энергии 0,0)

Комплекс	Относительная энергия (ккал/моль)
8	0,0
8 ·H ⁺ (N ₁)	-304,5
8 ·H ⁺ (N ₃)	-286,3
8 ·H ₂ ²⁺ (N ₁ N ₂)	-587,4
8 ·H ₂ ²⁺ (N ₁ N ₃)	-583,1

Исходя из этого, можно сделать вывод, что третичный амин протонируется только после протонирования первичных аминов. По-видимому, комплексы мономера **8** с PPi образуются посредством водородных связей O–H ... N или O ... H–N при взаимодействии протонов комплекса PPi с атомами азота соединения **8**·(N₁, N₃).

Были рассмотрены два наиболее вероятных типа комплексов: 1) во взаимодействии участвуют первичные атомы азота, а также третичные атомы азота; 2) во взаимодействии участвуют только первичные атомы азота. Рассчитанные относительные энергии этих комплексов и их протонированных форм приведены в Таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Относительные энергии комплексов **8** с PPi

Комплекс	Относительная энергия (ккал/моль)
8 +PPi (N ₁ N ₃)	0,0
8 +PPi (N ₁ N ₂)	-7,9
8 ·H+PPi (N ₁ N ₃)	-291,1
8 ·H+PPi (N ₁ N ₂)	-288,4

В обоих комплексах структура стабилизируется за счет образования водородных связей с двумя протонами пиррофосфорной кислоты, которая координируется с азотом амина мономера **8** с образованием мостиков O ... H–N. В результате при образовании комплекса протонируются два атома азота в молекуле **8**. Как и следовало ожидать из сравнения энергий протонированных форм, комплекс, образованный с участием третичного атома азота, менее устойчив (разница энергий 7,9 ккал/моль). При этом протонирование значительно снижает энергию этого комплекса, и он становится более стабильным на 2,7 ккал/моль.

Флуоресцентные свойства **8** могут быть рассмотрены на основании природы молекулярных орбиталей, участвующих в электронных переходах. В частности, тушение флуоресценции объясняется процессом переноса электрона с n-орбитали донорного атома на π-орбиту нафталимидного остова, высвобождаемого при электронном возбуждении [315, 316]. Первичный N₁ и третичный атом азота N₃ могут выступать в качестве донора в этих системах. Были рассчитаны энергетические уровни двух верхних занятых (ВЗМО и ВЗМО-1) и нижних свободных (НСМО) орбиталей для наиболее вероятных комплексов соединения **8** с PPi. Данные орбитали являются, по-видимому, участниками процессов возбуждения, флуоресценции и ПЭТ. На основании наших предыдущих исследований и литературных данных мы предположили, что при pH 9 мономер **8** и PPi существуют в монопротонированном состоянии [241, 317]. Поэтому были рассчитаны комплексы 1:1 с различным распределением заряда. Тип каждой орбитали был определен на основе анализа ее формы. Энергии и типы орбиталей представлены в таблице 2.16, формы орбиталей показаны на рисунке 2.54.

Относительные энергии однозарядных комплексов равны 0; 21,5; 1,9 ккал/моль для **8**·H²⁺·HP₂O₇³⁻; **8**·H⁺·H₂P₂O₇²⁻; **8**·H⁺·H₂P₂O₇²⁻ соответственно. Поскольку энергия комплекса **8**·H⁺·H₂P₂O₇²⁻ слишком высока, образование такого комплекса менее вероятно.

Таблица 2.16 – Энергии (эВ) занятых (ВЗМО и ВЗМО-1) и незанятых (НСМО) орбиталей соединения **8**, ее протонированных форм и комплексов с PPi

	L		H·8 ⁺ (N ₁)		H·8 ⁺ (N ₃)		H ₂ ·8 ²⁺ (N ₁ N ₂)	
	Энергия	Тип	Энергия	Тип	Энергия	Тип	Энергия	Тип
НСМО	3,53	π	3,56	π	3,79	π	3,58	π
ВЗМО	0	n	0	π	0	π	0	π
ВЗМО-1	-0,20	π	-0,68	n	-0,78	n (N ₁)	-0,63	n

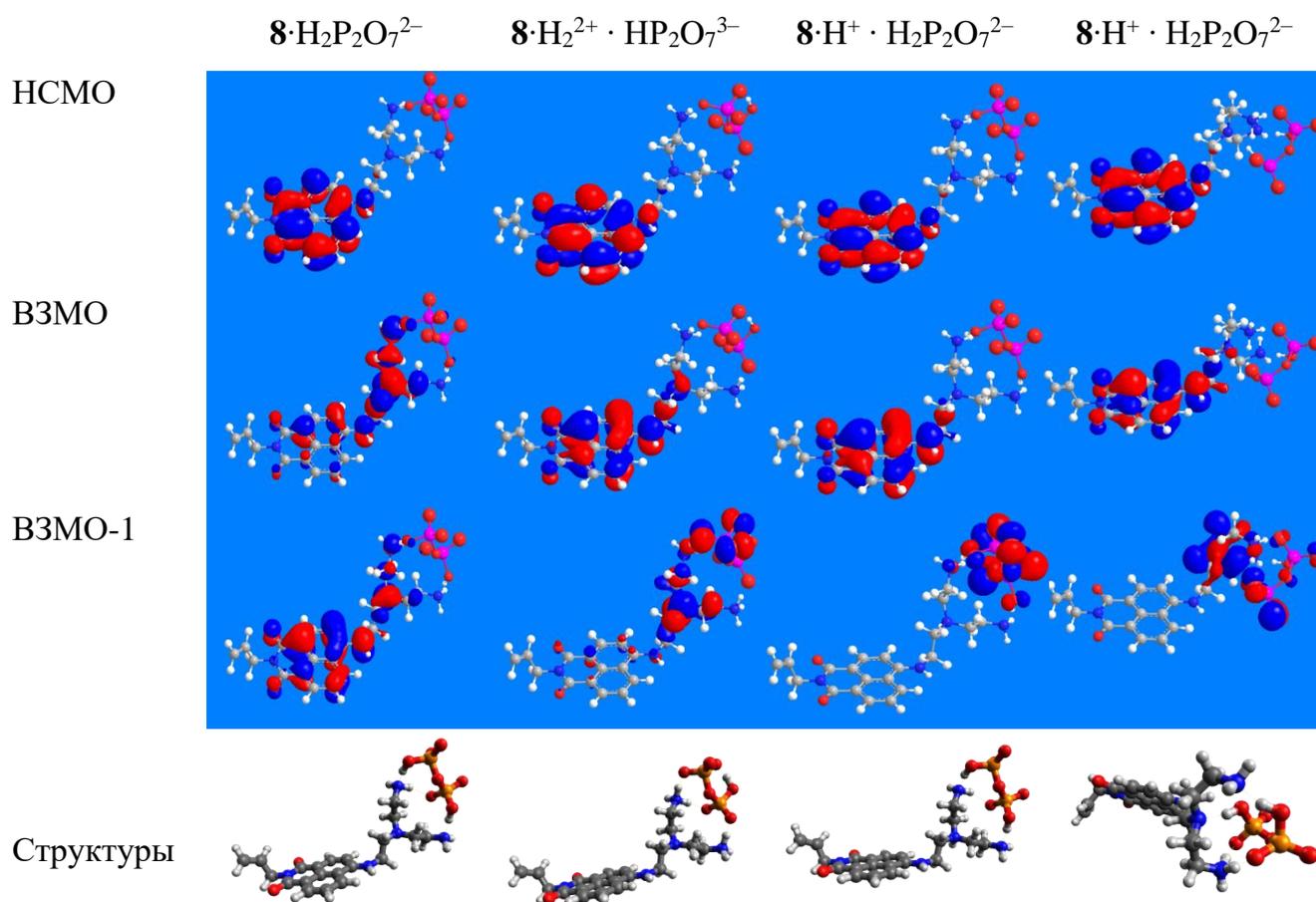


Рисунок 2.54 – Формы молекулярных орбиталей и оптимизированная геометрия комплексов **8** с PPi

Результаты, представленные в Таблице 2.16, показывают, что флуоресценция соединения **8** должна эффективно тушиться процессом ПЭТ, поскольку начальная орбиталь π-π перехода лежит немного ниже n-орбитали. Данная n-орбиталь немного делокализована по направлению к π-электронной системе нафталимидного фрагмента, что облегчает перенос электрона.

Протонирование соединения **8** во всех случаях приводит к уменьшению энергии p -орбитали атома N₃ до уровня ниже исходной π -орбитали. В результате все протонированные формы **8** флуоресцируют. Такие же процессы наблюдаются в случае комплексов мономера **8** с PPi. В следствие протонирования атомов азота аминогрупп p -орбитали комплексов исчезают из системы, и поэтому все комплексы становятся флуоресцентными.

Изучение свойств криополимеров P1-3

Полимерные материалы **P1**, **P2**, **P3** с массовым содержанием флуоресцентного мономера 0,1%; 0,4% и 4% соответственно, были синтезированы согласно описанной нами ранее методики. Введение флуоресцентного мономера в различных концентрациях в состав полимерной матрицы существенно не влияет на выход гель фракции и степени набухания сшитой сетки полимера (Таблица 2.17) [305].

Таблица 2.17 – Влияние концентрации мономера **8** в исходном реакционном растворе на выход сшитого полимера и его свойства

Криополимер	C _м моль/л	Выход гель фракции, %	Степень набухания сшитой сетки полимера, г H ₂ O/г сухого полимера
P1	$2 \cdot 10^{-6}$	89 ± 3	42 ± 2
P2	$1 \cdot 10^{-5}$	84 ± 2	49 ± 3
P3	$1 \cdot 10^{-4}$	77 ± 4	52 ± 2

Недостаточная интенсивность аналитических сигналов вследствие низкой концентрации флуорофора в **P1** не позволили продолжить исследования данного криогеля. В случае **P2** полимерный материал обладает сходными оптическими характеристиками с мономером **8** (Таблица 2.18).

Таблица 2.18 – Оптические свойства полученных соединений (условия: C = 50 ммоль/л в ТРИС-буфере, pH 9,2)

Соединение	ϵ (макс) [л*моль ⁻¹ см ⁻¹]	$\lambda_{\text{погл}}$ (макс), нм	$\lambda_{\text{флуор}}$ (макс), нм	Квантовый выход (θ)
8 8 ·PPi	12937	449	545	0,035
				0,07
				0,17
P3	18201	435	536	0,05 0,14

Однако максимумы спектров поглощения и флуоресценции полимеров смещены гипсохромно приблизительно на 10 нм (Рисунок 2.55а).

Чтобы убедиться, что **P2** обладает свойствами мономера, были проведены эксперименты по титрованию с пирофосфатом. Как и ожидалось, добавление избытка (100 экв.) пирофосфата вызывало усиление интенсивности флуоресценции при рН 8,6-10,2 с максимумом при рН 10 (Рисунок 2.55б). Данный сдвиг объясняется взаимодействием между близко расположенными в полимерной матрице молекулами флуорофора. Добавление различных по структуре фосфонатов приводило к увеличению интенсивности флуоресценции (Рисунок 2.55 в, г).

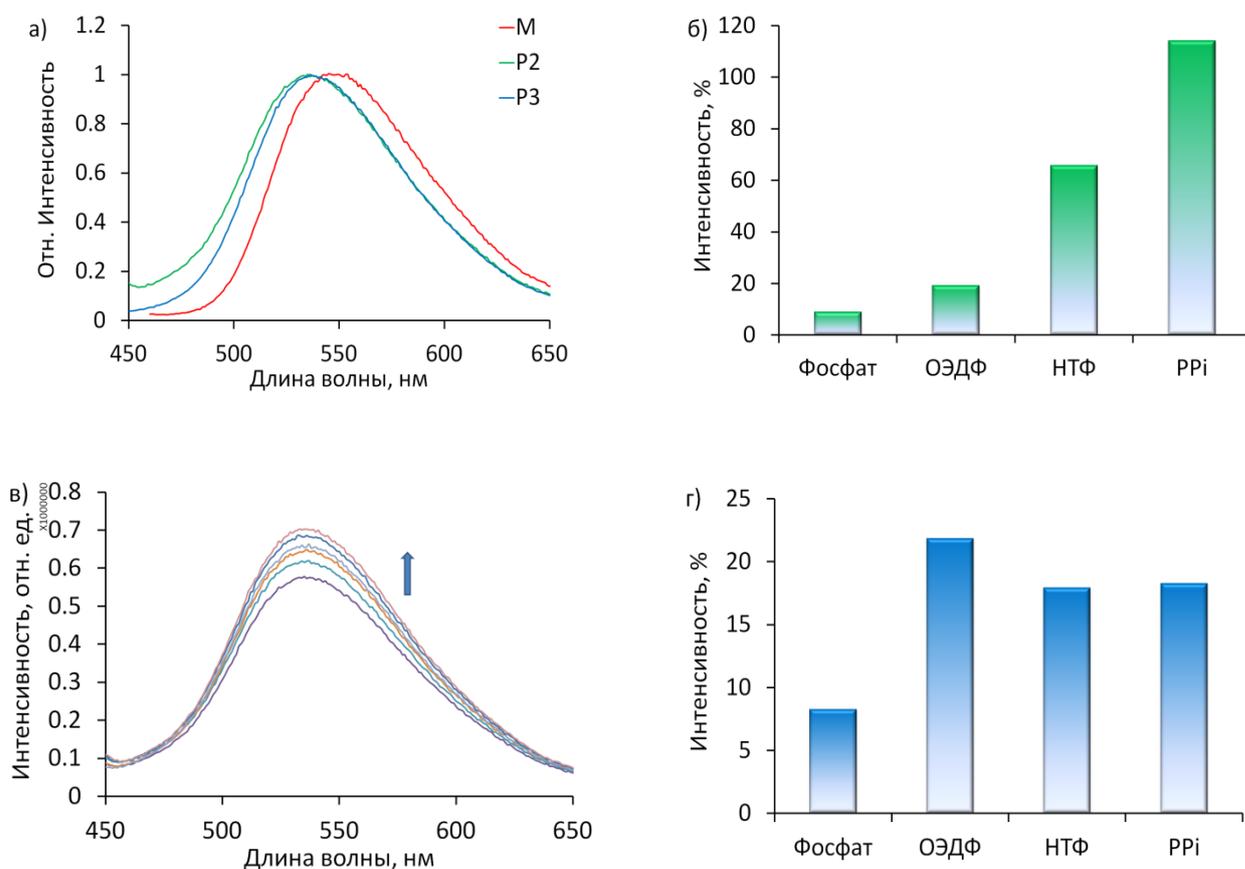


Рисунок 2.55 – а) – Нормализованные спектры флуоресценции соединения **8** и полимеров P2, P3. Условия: 0,01 ммоль рецептора в 50 ммоль ТРИС-буфере (рН 9,2); б) – Зависимость интенсивности флуоресценции P2 от рН (были использованы смеси 50 ммоль ТРИС/НСl для фиксации определенных значений рН. Концентрация P2: 0,001 ммоль, Na₄P₂O₇: 0,1 ммоль); в) – Флуоресцентное титрование P2 с ОЭДФ 0-100 экв. г) – флуоресцентный отклик рецептора P2 ((I/I₀)-1)x100) в присутствии фосфонатов; (условия: 0,001 ммоль рецептора в 50 ммоль ТРИС-буфере (рН 9,2) в присутствии 100 экв (0,1 ммоль) фосфонатов

Наибольшая интенсивность флуоресценции наблюдалась при добавлении ОЭДФ. Сравнительное уменьшение квантовых выходов и сенсорных свойств при переходе от мономерного сенсора к полимерному материалу уже наблюдалось в литературе [318].

Так же, как и снижение оптического отклика (и тушение флуоресценции) при превышении определенного значения массовой доли красителя в полимерном материале [319, 320], наблюдаемые явления могут быть объяснены агрегацией молекул 1,8-нафталимида, уже находящихся в основном электронном состоянии, или/и потерей компланарности фрагмента 1,8-нафталимида, вызванной стерическими факторами [321, 322]. Также отсутствие явной селективности среди фосфонатов можно объяснить определенной жесткостью полимерной структуры, препятствующей свободному проникновению ионов, и одновременно кулоновским отталкиванием, препятствующим локальному увеличению концентрации ионов [89, 90].

Таким образом, становится закономерным уменьшение интенсивности и селективности флуоресцентного отклика криополимера P2 в сравнении с мономером **8** (с учетом механизма тушения агрегации молекул, описанного для аналогичного мономера) [241]. В случае P3 относительная концентрация **8** в полимере еще выше, а при определенном pH (9,2) взаимодействие между флуорофорами более эффективно. В результате небольшое усиление флуоресценции после добавления нескольких эквивалентов фосфонатов приводит к сильному тушению вследствие депротонирования (Рисунок 2.56). Агрегация молекул красителя в присутствии фосфонатов (локальная концентрация которых в полимере P3 на порядок выше, чем в полимере P2) также может способствовать тушению флуоресценции [241, 321].

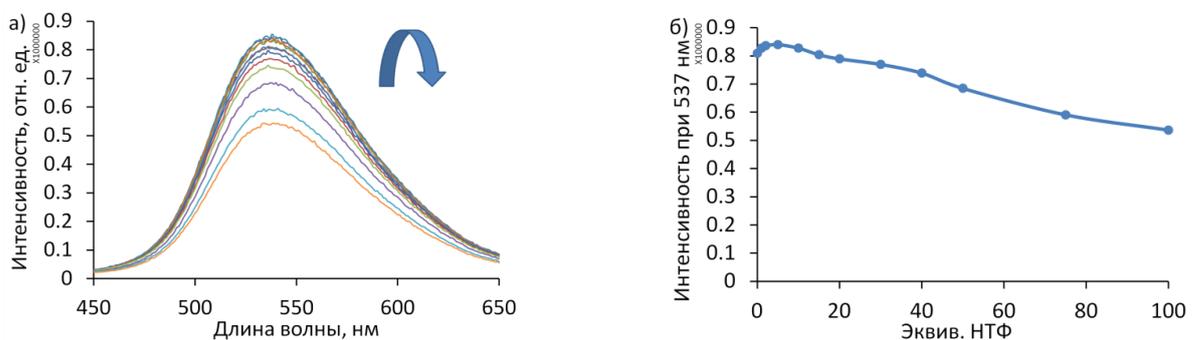


Рисунок 2.56 – а) – Спектр флуоресценции **P3** после последовательного добавления 0-100 экв. НТФ вместе с б) – кривой интенсивности при 537 нм. Условия: 0,01 ммоль рецептора в 50 ммоль ТРИС-буфере (pH 9,2)

Для исследуемых соединений были определены нижние пределы обнаружения НТФ для мономера **8** (0,02 ммоль/л; 6 мг/л), для **P2** (0,1 ммоль/л; 30 мг/л) и для **P3** (0,15 ммоль/л; 44 мг/л), что соответствует текущим потребностям. Следовательно, полимерный материал можно применять в качестве сенсора для определения высоких концентраций НТФ, в то время как соединение **8** можно использовать в широком диапазоне концентраций антискаланта. Эксперименты по определению содержания НТФ в присутствии конкурирующих анионов показали хорошие и удовлетворительные результаты для мономера **8** и P2 соответственно (Рисунок 2.57). Данные вещества также можно использовать для онлайн-определения фосфонатов с помощью флуоресцентного детектора.

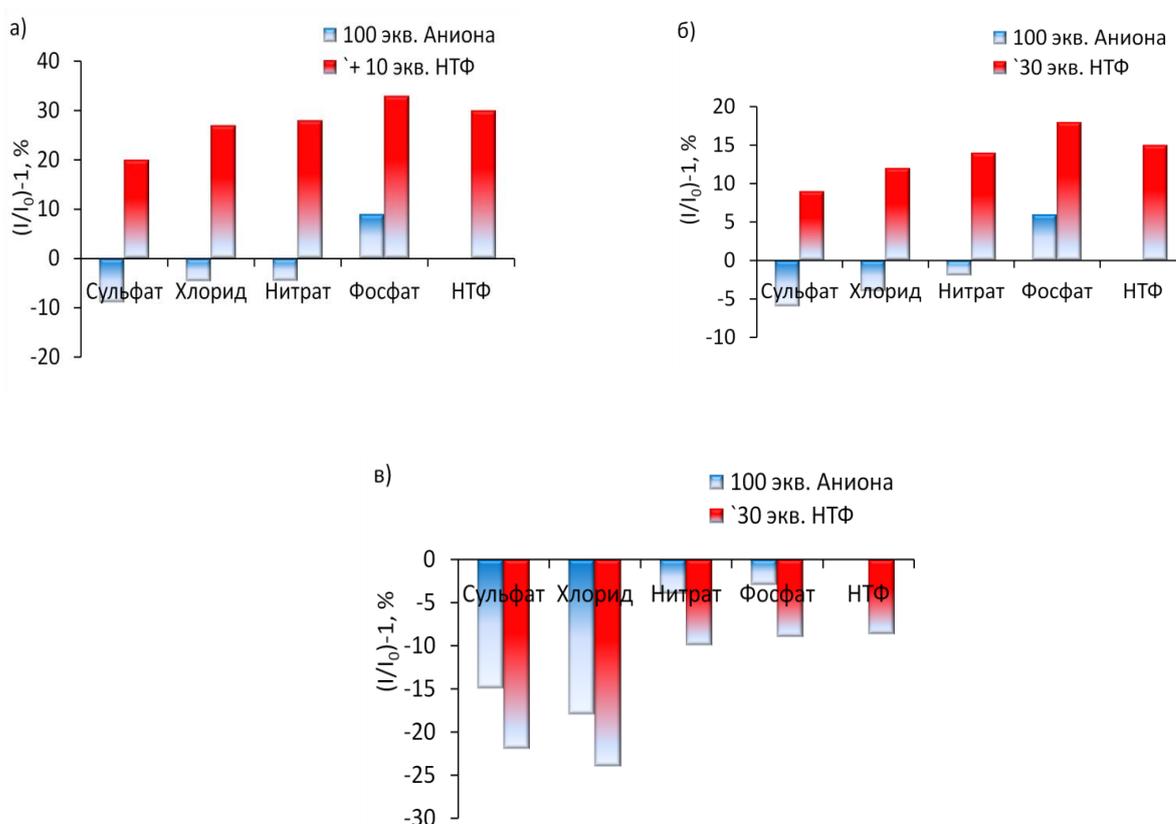


Рисунок 2.57 – Флуоресцентные отклики в присутствии различных анионов для соединения **8** (а) и для полимеров P2 (б) и P3 (в). Спектры записывали после добавления 10-30 экв. НТФ (красные полосы) к 0,01 ммоль раствору рецепторов + 100 экв. конкурирующего аниона (синие столбцы) в 50 ммоль ТРИС-буфера pH 9,2

В данном разделе были рассмотрены синтез и оптические свойства нового бифункционального водорастворимого мономера полиамина/нафталимида **8** и полимерных сенсорных криогелей, содержащих **8**. Было показано, что флуоресцентный

мономер как в виде свободного лиганда, так и в составе полимерных матриц образует достаточно стабильные комплексы с различными фосфонатами. Соответствующие константы устойчивости были рассчитаны на основе экспериментов с использованием ЯМР, УФ и флуоресцентной спектроскопии.

Также было продемонстрировано, что такие комплексы обладают различными флуоресцентными свойствами для мономера **8** и в составе полимера. Соединение **8** можно использовать для флуоресцентного обнаружения промышленных фосфонатов, таких как НТФ и ОЭДФ. Кроме того, относительная концентрация флуорофора в полимерном материале оказывает сильное влияние на направление (разгорание/тушение флуоресценции) оптического ответа.

Заключение

В главе описан полный многостадийный цикл получения целевого продукта в условиях микропотока на примере синтеза флуоресцентных маркеров на оптической платформе 1,8-нафталимида. Проведено сравнение методов синтеза новых флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида в классических условиях и в микропотоке. Показано, что применение микрофлюидных технологий позволяет достичь большей конверсии исходных соединений в реакциях хлорирования, N-ацилирования и нуклеофильного замещения, а также получить более высокий выход продукта (в среднем на 10%) и осуществлять синтез в непрерывном режиме.

Впервые показана возможность проведения в микрореакторе контролируемой радикальной реакции с получением сополимеров с заданной молекулярной массой и ковалентно связанным флуоресцентным маркером. Преимуществами данного непрерывного процесса являются повышение выхода целевого продукта при меньшем содержании фосфора, устранение перегрева реакционной массы, однородность распределения реагентов и более узкий диапазон молекулярных масс целевого флуоресцентно меченного полиакрилата. Проведено сравнение данного метода синтеза с сополимеризацией в водно-органических средах, выявлены достоинства и недостатки каждого подхода. Получены новые полимерные ингибиторы солеотложения, в том числе флуоресцентные, содержащие флуоресцентную метку на основе производных флуоресцеина и 1,8-нафталимида, в том числе – биоразлагаемые. Проведены исследования оптических и прикладных свойств полученных ингибиторов солеотложения.

Установлено, что полученные флуоресцентные полимеры обладают высокой ингибирующей способностью к солям жесткости, а оптические свойства не зависят от рН, содержания фоновых катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}).

Сополимеризация в водно-органических средах легла в основу разработки технологии получения новых полимерных ингибиторов солеотложения, в том числе флуоресцентных. Разработана промышленная четырехстадийная технология производства ингибитора солеотложения РАА-F1А мощностью 10 т/год, которая была реализована и внедрена на площадке ООО «НПФ «ТРАВЕРС», г. Старая Купавна, что подтверждено соответствующим актом.

Впервые получены флуоресцентные бисфосфонаты на основе 1,8 нафталимида. Предложены и реализованы два пути их синтеза. Показано, что синтез по пути А (формирование бисфосфоновой группы по реакции Михаэлиса-Арбузова и Абрамова) является более универсальным, но более затратным с точки зрения времени получения и экономики. При этом способ синтеза по пути Б (прямое ацилирование аминокислот) является более экономичным и простым в технологическом оформлении. Подробно изучены их спектральные и сенсорные свойства по распознаванию кальция (II). Флуоресцентные бисфосфонаты демонстрируют высокие квантовые выходы в водном растворе и высокое сродство к иону кальция в воде ($\lg K \geq 4$). Изучено влияние длины спейсера между флуорофором и бисфосфонатом на свойства конъюгатов. Структуры комплексов с кальцием (II) были получены с помощью расчетов методом ТФП. Синтезированные соединения имеют большие перспективы для визуализации процесса начала кристаллизации солей жесткости и изучения кальцификации в живых клетках.

Для флуоресцентного детектирования фосфорсодержащих ингибиторов солеотложения ОЭДФ, НТФ и их ближайших аналогов был разработан криогель на основе N,N-диметилакриламида, содержащий селективный сенсор на бисфосфонаты на основе 1,8-нафталимида. Предложен метод флуоресцентного определения концентрации фосфорсодержащих ингибитора солеотложения в водных средах. Было установлено, что флуоресцентный мономер образует стабильные комплексы с различными фосфонатами и сохраняет их в составе полимерной матрицы. Соответствующие константы устойчивости получены с помощью ЯМР, УФ и флуоресцентной спектроскопии. Представленные результаты помогут в понимании взаимосвязи между сенсорными свойствами

мономерного рецептора и в составе функциональных материалов. Что, в свою очередь, будет способствовать разработке эффективных сенсоров для контроля ингибиторов солеотложения в будущем.

Таким образом, на оптической платформе 1,8-нафталимида были синтезированы флуоресцентные представители обоих классов современных промышленных ингибиторов солеотложения: поликарбоксилатов и органофосфонатов. Проведена оптимизация условий их получения. Полученные соединения обладают высокими оптическими и прикладными свойствами. В то же время, для полиакрилатов существует проблема аналитического контроля содержания ингибиторов на различных объектах теплоэнергетики (системы охлаждения; испарительные установки, системы теплоснабжения) и нефтедобывающего комплекса. Для фосфонатов эта проблема стоит не столь остро, однако существующие методы контроля не позволяют автоматизировать этот процесс и осуществлять мониторинг в режиме реального времени. Полученные в настоящей работе соединения открывают перспективы автоматизации и мониторинга в режиме «on-line» (реального времени) концентрации ингибитора солеотложения на реальных производствах.

ГЛАВА 3. УТОЧНЕНИЕ ТЕОРИИ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ

Теория действия ингибиторов сформировалась во второй половине XX века и с некоторыми уточнениями существует до настоящего времени. Но в последнее время классические представления по механизму действия ингибиторов все больше подвергаются критике специалистов, занимающихся данной проблемой. Вся совокупность накопившихся противоречий привела к мысли о том, что существует некий фактор, не учитываемый в современных представлениях о механизмах субстехиометрического ингибирования. Для выявления этого фактора был развит ряд новых методических подходов, ранее в исследованиях антискалантов не применявшихся. Ключевой идеей было встраивание в молекулу ингибитора флуоресцентных меток, что позволило бы в реальном времени проследить за поведением антискаланта, и определить места его локализации в процессе накипеобразования. В качестве независимых вспомогательных методов были использованы счётчик частиц в жидкой фазе, а также никем ранее не описанный комбинированный метод лазерного динамического светорассеяния с применением эталонных дисперсий (ДЛСЭ).

3.1. Исследования с использованием счетчика частиц

Содержание раздела опубликовано в работах [325, 326].

Во всех лабораторных экспериментах стандартные растворы (приготовленные с использованием реагентов аналитического класса чистоты, а затем отфильтрованные через фильтры с размером пор 220 нм), как оказалось, содержали значительное количество микро- и наночастиц, обнаруженных счетчиком частиц SLS-1100, например, данные по изучению барита (Таблица 3.1). Примечательно, что лучшие современные счетчики частиц не позволяют количественно обнаруживать фракции с размером менее 40 нм, а большинство счётчиков способны характеризовать только содержание частиц размером более 100 нм. Именно такой был в нашем распоряжении. Однако, учитывая наметившуюся тенденцию относительного содержания посторонних частиц в различных фракциях (Таблица 3.1), не представляется ошибочным предположить, что концентрация частиц с размером менее 100 нм превышает концентрацию частиц с размером более 100 нм. При этом именно эти твердые частицы могут служить центрами кристаллизации барита, гипса или кальцита.

Здесь уместно отметить, что регистрируемые нами взвешенные частицы существенно отличаются от того, что фиксируется общепринятым в теплоэнергетике фотоколориметрическим методом как «содержание взвешенных веществ» согласно ГОСТ 3351-74 «Вода питьевая», который регистрирует только частицы размером 600 нм и больше.

Была проведена предварительная микрофильтрация реагентов высокой чистоты, используемых для приготовления рассолов. Полученные данные свидетельствуют о наличии значительного количества инородных твердых частиц даже в высокочистых химических веществах. Микрофильтрация (фильтр с размером пор 220 нм) уменьшает их количество, но в образце все еще остается много частиц микро- и наноразмера. Более того, попытки использовать двойную фильтрацию или фильтр с размером пор 40 нм не привели к значительному количественному изменению содержания фракции с размером (D) $100 \text{ нм} < D < 200 \text{ нм}$, не говоря уже о фракции $1 \text{ нм} < D < 100 \text{ нм}$.

Таблица 3.1 – Кумулятивные количества фоновых твердых частиц в рассолах и химических реагентах, измеренные с помощью счетчика частиц SLS-1100 после микрофильтрации (фильтр с размером пор 220 нм)

Образец	Канал счетчика частиц			
	$\geq 100 \text{ нм}$	$\geq 200 \text{ нм}$	$\geq 300 \text{ нм}$	$\geq 500 \text{ нм}$
	Количество твердых взвешенных частиц в 1 мл ^a			
Хлорид бария, $0,02 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$	4150	1900	890	470
Сульфат натрия, $0,02 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$	5170	4300	3100	2500
Деионизированная вода, $0,056 \text{ мСм/см}$	660	75	36	13
Водопроводная вода, Москва	300000	53000	14000	6000
Вода, Sigma-Aldrich, 2 мСм/см^b	3040	630	170	130
70% азотная кислота для микроэлектроники, Avantor Performance Materials Ltd. ^b	5010	350	80	32
KCl, Sigma-Aldrich, растворенный в деионизированной воде, $0,1 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3b}$	268000	32000	14000	7000
KCl, Sigma-Aldrich, растворенный в деионизированной воде, $0,1 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$	1500	24	10	6
^a $\pm 20\%$				
^b Содержание частиц определялось в пробах в том виде, в котором они были получены из коммерческих источников (вода, HNO_3), или приготовлены (KCl), без фильтрации				

При современном уровне развития техники очистки и уровне детектирования частицы «нанопыли» не могут быть удалены полностью. Они всегда присутствуют даже в кислотах, специально производимых для микроэлектроники (Таблица 3.1). В последнее время ни одна из химических компаний, имеющих соответствующую специализацию, не регламентирует и не гарантирует определенного содержания твердых частиц размером менее 200 нм.

Вода реальных объектов без сомнения содержит такие частицы в неизмеримо больших количествах, чем лабораторные образцы. В частности, нами были проанализированы образцы водопроводной воды различных муниципальных образований, собранные летом 2019 года (Таблица 3.2).

Как видно из данных Таблицы 3.2, общее содержание взвешенных частиц варьируется примерно в одинаковых пределах от 280000 в см³ до 440000 в см³. При этом различия в крайних значениях лишь незначительно превышают погрешность измерения. К сожалению, в теплоэнергетике при оценке качества подпиточной воды оценивается общее солесодержание (жесткость), щелочность, рН, содержание кальция и железа (в отдельных случаях), но не концентрация и природа взвешенных «нано/микропримесей».

Таблица 3.2 – Кумулятивное количество взвешенных частиц (тысяч в 1 см³ пробы) в водопроводной воде различных муниципальных образований

Размер канала, нм	Город, страна				
	Бургас, Болгария	Штраубинг, Германия	Москва, Россия	Плайя Парайсо, Испания	Пула, Хорватия
> 100	417	417	299	322	424
> 200	124	93	53	249	243
> 300	38	28	14	146	100
> 500	15	11	6	102	47
Размер канала, нм	Город, страна				
	Римини, Италия	Амстердам, Нидерланды	Сан-Франциско, США	Рим, Италия	Ницца, Франция
> 100	303	280	366	437	380
> 200	160	105	140	136	228
> 300	53	36	52	38	111
> 500	24	16	25	15	57
*Погрешность измерения содержания частиц составляет ±20%					

Следует отметить, что данные, полученные для московской водопроводной воды (Таблица 3.2), достаточно типичны. Визуально прозрачная муниципальная (водопроводная) вода разных городов Европы содержит, как правило, 10^5 частиц ($D > 100$ нм) в 1 мл. Сравнение проб водопроводной воды, отобранных в разных городах Европы, показывает, что среднее содержание микропримесей практически одинаково. Для частиц с размером >100 нм оно варьируется от 280000 в 1 мл (Амстердам) до 440000 (Рим). Как видно, сходные фоновые твердые примеси могут встречаться в любой лаборатории мира, использующей дистилляцию или деионизацию водопроводной водой для последующего приготовления лабораторных растворов.

Важность частиц «нанопыли» в процессе образования отложений была продемонстрирована нами в работе по изучению осаждения барита. По результатам исследования было обнаружено, что ингибитор HEDP-F полностью подавляет образование твердых частиц $BaSO_4$ в деионизованной воде (около 5000 частиц «нанопыли» с размером >100 нм в 1 мл), но не может предотвратить выпадение осадка барита в водопроводной воде (более 300000 частиц с размером >100 нм в 1 мл). Еще более впечатляющие результаты были получены в экспериментах по кристаллизации гипса, проведенных в присутствии различного количества обнаруживаемых твердых примесей. Было показано, что при различном содержании фоновых твердых примесей время индукции ($t_{инд}$) значительно изменяется (Рисунок 3.1).

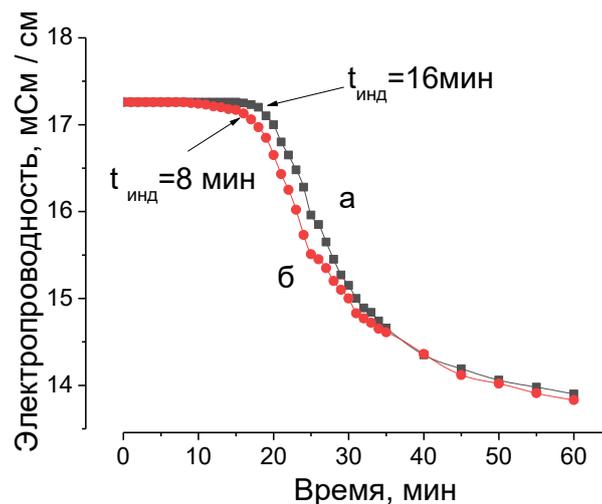


Рисунок 3.1 – Зависимость проводимости от времени для пересыщенных растворов гипса с концентрацией $0,06$ моль·дм⁻³ при 25°С при различном содержании микро/наночастиц (превышающих 100 нм) в одном мл: 3500 (а), 350000 (б)

Таким образом, во всех исследованиях эффективности действия ингибиторов, механизмов образования отложений, которые были опубликованы до настоящего времени, водная фаза всегда содержала частицы «нанопыли». Поэтому гомогенное образование малорастворимых солей, о котором сообщалось ранее и которое всегда постулировалось для водной фазы, прошедшей фильтрацию через мембраны с размером пор 200 нм, вряд ли возможно.

С помощью счетчика частиц показано, что чужеродные твердые частицы с размером ≥ 100 нм всегда присутствуют в любых реагентах аналитического класса чистоты в количествах от 10^2 до $\geq 10^5$ единиц в 1 мл (от 10^5 до $\geq 10^8$ единиц в одном дм^3), включая воду для ионной хроматографии (Sigma-Aldrich), KCl (Sigma-Aldrich) и HNO_3 для микроэлектроники (Avantor Performance Materials Ltd.). В то же время для HNO_3 метод динамического лазерного светорассеяния показывает, что микрофракция (частицы с размером ≥ 100 нм), регистрируемая счетчиком частиц, составляет менее нескольких процентов всех твердых примесей, которые имеют размеры менее 100 нм. Установлено, что общепринятая лабораторная практика удаления пыли через фильтры с размером пор 200 или 240 нм обеспечивает существенное снижение концентрации микрочастиц, но лишь незначительно влияет на фракцию менее 200 нм, не говоря уже о наночастицах ($1 \text{ нм} \leq \text{размер} \leq 100 \text{ нм}$). Более того, данная операция не обеспечивает даже полного удаления фракции с размерами >200 нм.

Понимание происхождения частиц «нанопыли» в различных химических веществах является серьезной задачей для исследователей. Такие примеси присутствуют на уровне ppb, который соответствует уровню чистоты растворов особо чистых реагентов. До сих пор мало что известно об их химическом составе и степени его изменения от одного образца к другому. Некоторые предварительные исследования таких примесей в дистиллированной воде свидетельствуют о том, что они, безусловно, неоднородны и могут быть отнесены к гидроксидам/оксидам Al/Fe, карбонатам и либо к SiO_2 , либо к некоторым твердым силикатам. Но в этой области еще предстоит проделать большую исследовательскую работу.

3.2. Применение стандарта для DLS при изучении начала кристаллизации

Содержание раздела опубликовано в работах [97, 327].

Для более глубокого изучения механизмов ингибирования солеотложений была разработана новая специальная методика DLS исследований для изучения отложений

гипса из пересыщенных водных растворов. Данная методика основана на введении в раствор пересыщенных неорганических солей стандартных наночастиц Ag (или кремнезема) в период до начала образования макрокристаллов, например, в период индукции. Эти наночастицы выступают в качестве внутреннего инертного стандарта интенсивности рассеяния света и обеспечивают полуколичественное измерение относительного содержания частиц гипса в холостом растворе и в системе, обработанной ингибитором. Было показано, что процесс образования частиц гипса в присутствии фосфонатов происходит сразу после смешивания рассолов, но количество таких частиц становится значительно меньше по сравнению с холостым опытом (Рисунок 3.2).

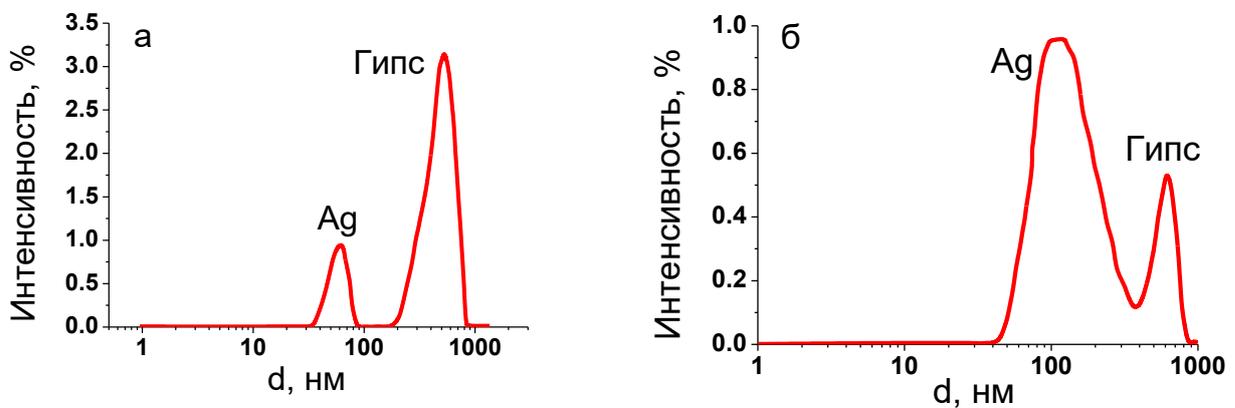


Рисунок 3.2 – Распределение частиц по размеру для $0,05 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ водного раствора гипса в присутствии наночастиц Ag ($0,065 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$) через 30 минут после смешивания рассолов без ингибитора (а) и в присутствии $3,3 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ АТМФ (б)

Введение частиц Ag в холостой раствор после 30 минут формирования частиц гипса приводит к образованию отдельной полосы светорассеяния ($80 \pm 20 \text{ нм}$) и более интенсивной полосы $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($400 \pm 150 \text{ нм}$) с соотношением интегральных интенсивностей рассеяния гипс/Ag $I_{\Gamma}/I_{\text{Ag}} = 7,0 \pm 0,1$. В присутствии АТМФ было обнаружено, что отношение интенсивности светорассеяния гипса к интенсивности светорассеяния частиц серебра I_{Γ}/I_{Ag} значительно ниже, чем в холостом эксперименте: $0,7 \pm 0,3$. Таким образом, число частиц, образовавшихся в растворе гипса с ингибитором, очевидно, на порядок меньше по сравнению с числом частиц, образовавшихся в холостом растворе. Примечательно, что менее эффективные ингибиторы ОЭДФ и ФБТК также уменьшают количество твердых частиц гипса, но в значительно меньшей степени, чем

АТМФ. Аналогичные данные были получены при использовании наночастиц кремния в качестве маркера.

Эти результаты привели к предположению, что ингибитор скорее блокирует гетерогенные примеси, чем кристаллиты малорастворимой соли. Поэтому количество первичных частиц гипса значительно уменьшается, и скорость дальнейшей агрегации этих частиц снижается. Это предположение получило дальнейшее подтверждение в независимом исследовании по визуализации ингибитора в процессе образования отложений.

3.3. Применение флуоресцентных ингибиторов для непосредственной визуализации образования отложений

Содержание раздела опубликовано в работах [96, 117, 232, 249, 256, 328, 329].

Для визуализации процесса кристаллизации солей жесткости были использованы водные растворы флуоресцентных ингибиторов солеотложения: фосфорсодержащий HEDP-F и полиакриловые PAA-F1 и PAA-F2 (флуоресцентный фрагмент составляет 0,5 масс. % PAA-F1 и PAA-F2) (Рисунок 3.3).

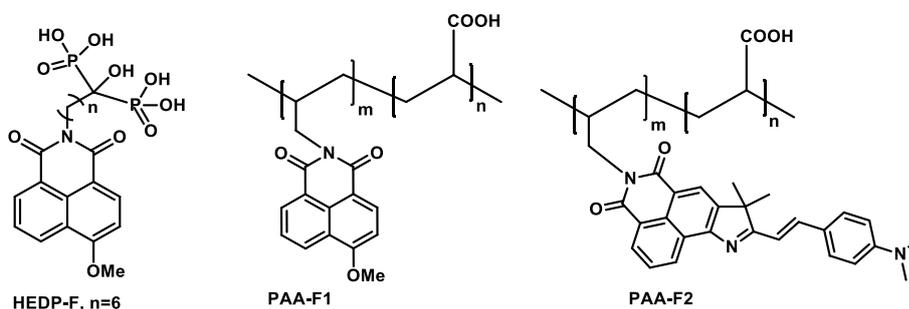


Рисунок 3.3 – Химические структуры ингибиторов солеотложений HEDP-F, PAA-F1 и PAA-F2

Самые интересные результаты были получены благодаря флуоресцентной визуализации HEDP-F в пересыщенных водных растворах гипса (статический эксперимент), а также при проведении обратноосмотического обессоливания рассола гипса (динамический эксперимент). Как статические, так и динамические эксперименты показывают, что HEDP-F несомненно препятствует образованию отложений гипса. При этом вопреки общепринятым представлениям выявлено, что прямого взаимодействия между молекулами HEDP-F и сульфатом кальция не происходит (Рисунок 3.4). Отчетливо видно, что HEDP-F образует собственные флуоресцентные кристаллы с ионами кальция [Ca-HEDP-F] (ярко-зеленые сферические твердые частицы), в то время как гипс образует

типичные бесцветные вытянутые кристаллы без каких-либо признаков сорбции флуорофора на их поверхности или внутри них.

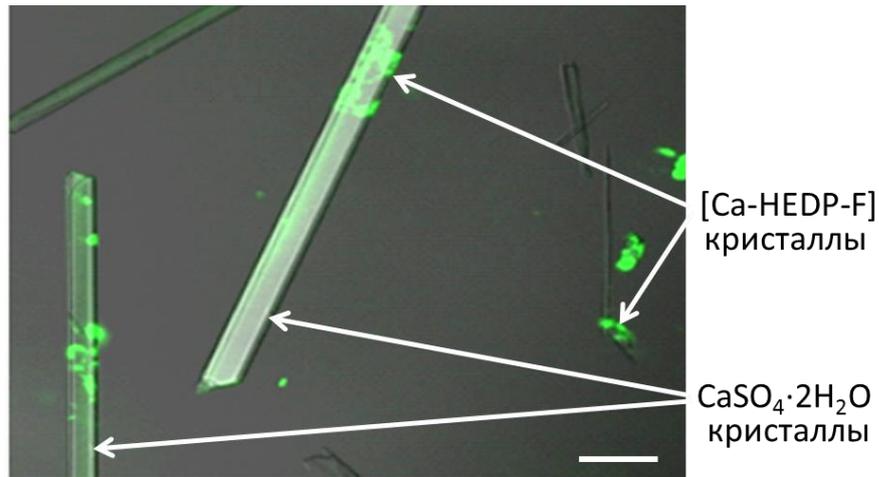


Рисунок 3.4 – Флуоресцентное изображение насыщенного водного раствора гипса в присутствии $7 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ HEDP-F при комнатной температуре. Масштаб 50 мкм

Более того, в эксперименте по обратному осмосу HEDP-F оказался полностью дезактивированным уже в исходном ненасыщенном гипсовом рассоле задолго до того, как начал формироваться твердый гипс (Рисунок 3.5).

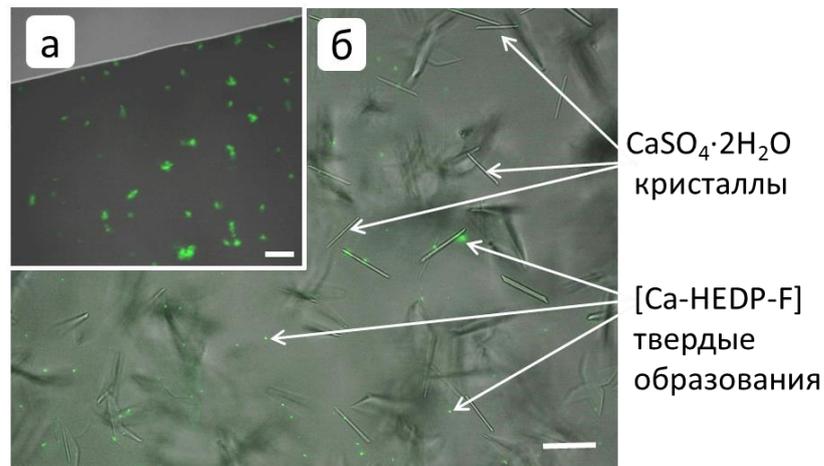


Рисунок 3.5 – Флуоресцентные изображения исходного ненасыщенного гипсового рассола в присутствии HEDP-F (а) и пересыщенного концентрата (коэффициент концентрации $K=2$) (б) во время проведения эксперимента по обессоливанию в процессе обратного осмоса. Шкала соответствует 20 мкм

На флуоресцентном изображении видно, что HEDP-F почти полностью сконцентрирован в твердых частицах [Ca-HEDP-F]. Однако, несмотря на это, молекулам HEDP-F удалось обеспечить ингибирование образования отложений гипса в процессе проведения обратного осмоса. В отсутствие прямого взаимодействия «ингибитор –

отложение» единственное возможное объяснение парадокса ингибирования отложений должно предполагать некоторый непрямой механизм. На наш взгляд, такой механизм должен включать в себя частицы «нанопыли». Поэтому, необходимо учитывать взаимодействие в рамках расширенной системы: «нанопыль – малорастворимая соль – ингибитор». В этом случае «нанопыль» играет роль универсального катализатора образования отложений. Молекулы ингибитора блокируют (покрывают) преимущественно частицы «нанопыли» и тем самым косвенно замедляют наступление стадии зарождения частиц неорганических отложений. Соответствующие схемы будут приведены далее.

Аналогичный эффект наблюдался в эксперименте по обратному осмосу с гипсовым рассолом в присутствии полиакрилата PAA-F1 (Рисунок 3.6). В отличие от HEDP-F в исходном ненасыщенном растворе гипса нерастворимая фаза [Ca-PAA-F1] не образовывалась. Между тем, в концентрате собственная фаза из [Ca-PAA-F1] формировалась в виде зеленых сфер (Рисунок 3.6а), в то время как кристаллы гипса в это же время росли сами по себе совершенно самостоятельно, без каких-либо признаков присутствия PAA-F1 на их поверхности (Рисунок 3.6б).

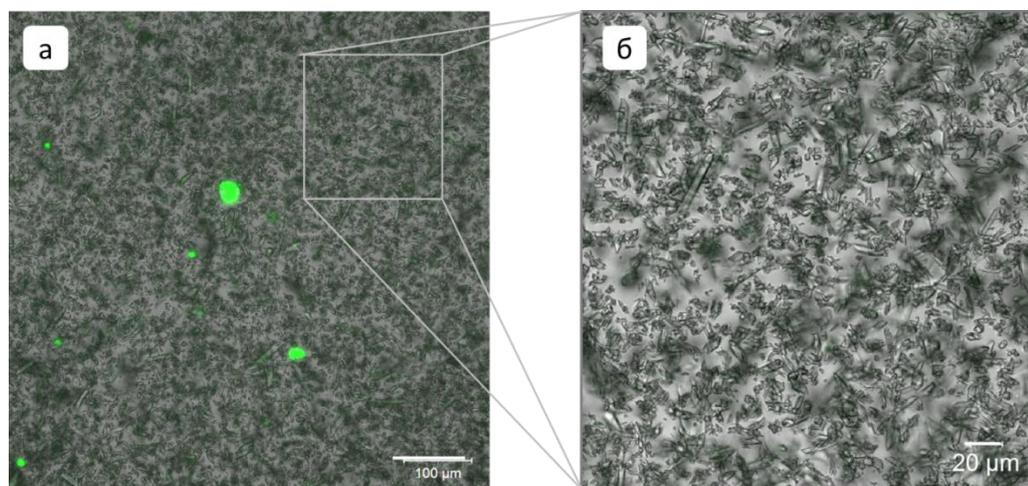


Рисунок 3.6 – Флуоресцентные изображения гипсового пересыщенного рассола (коэффициент концентрирования $K = 3$) в присутствии PAA-F1 во время проведения эксперимента по обессоливанию в процессе обратного осмоса

Другой эксперимент, выполненный для бинарной системы гипс – HEDP-F в соответствии с протоколом NACE, дозировка антискаланта $25 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$. На флуоресцентных изображениях (Рисунок 3.7) видны типичные удлиненные кристаллы $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, частично покрытые голубого цвета включениями HEDP-F. Кроме того,

существуют также многочисленные кристаллы гипса, на поверхности и внутри которых отсутствуют следы HEDP-F. Вероятно, что они образуются, а затем растут без какого-либо влияния ингибитора солеотложения. Большая часть HEDP-F находится на концах более мелких кристаллов, и часто только на одном из краев. При этом концентрация антискаланта неуклонно снижается вдоль грани кристалла (Рисунок 3.7а, б). В частности, профиль флуоресценции показывает уменьшение относительной интенсивности с 6000 до 2000 единиц (Рисунок 3.7б).

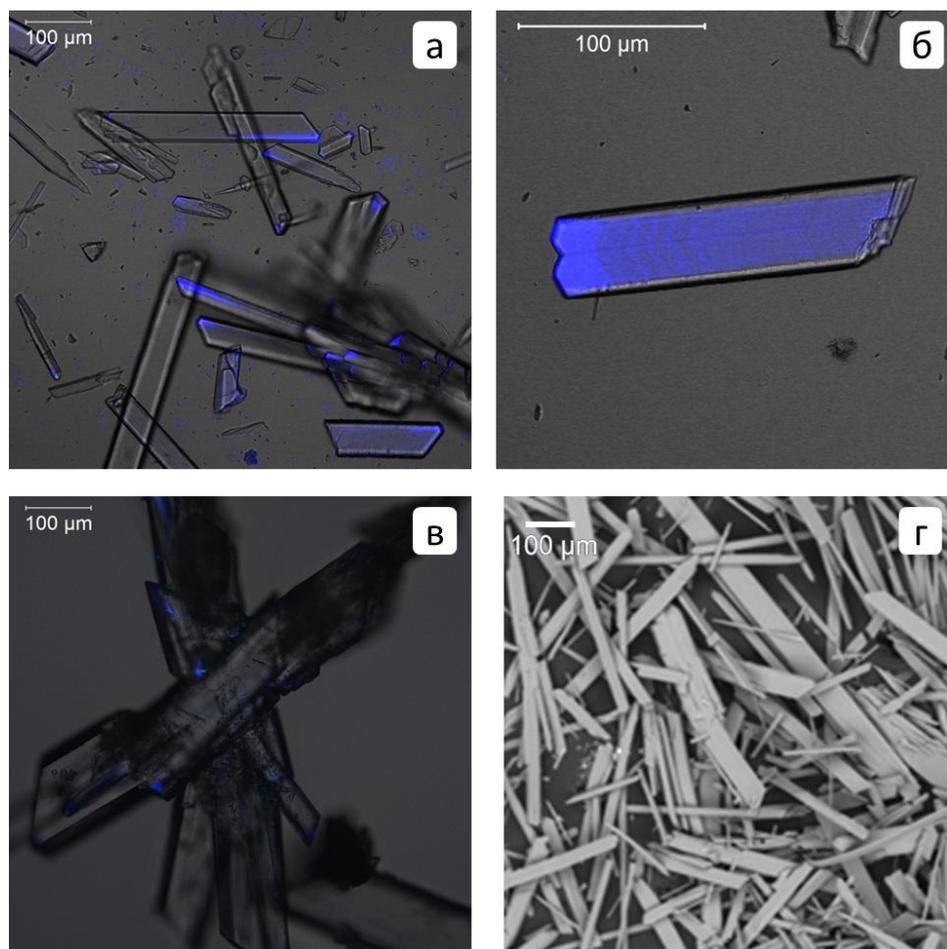


Рисунок 3.7 – Флуоресцентные изображения жидкой фазы гипсового раствора с $10 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ HEDP-F после 24-часовой термообработки по стандарту NACE (а – в) и СЭМ-изображение кристаллов $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, выделенных в холостом эксперименте в отсутствие антискаланта (г). Маркер шкалы соответствует 100 мкм

Такое неравномерное распределение особенно хорошо видно на рисунке 3.7б. Ориентировочно происходила первоначальная агрегация нескольких сотен частиц $[\text{CaSO}_4]$ на «нанопыли» с образованием первичного кристалла $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Кристалл адсорбировал одновременно образующиеся наночастицы $[\text{Ca-HEDP-F}]$ или частицы

HEDP-F (левый ярко-синий край микрокристалла гипса). Затем первичный кристалл гипса продолжил рост. Растущая грань кристаллита захватывала новые частицы [Ca-HEDP-F], на что указывает хорошо видимая тонкая структура синих слоев [Ca-HEDP-F], которые уменьшаются по мере роста монокристалла, а основная часть раствора содержала уменьшающееся количество частиц HEDP-F. В результате наблюдаемая низкая концентрация HEDP-F и его расположение на поверхности кристаллов гипса (Рисунок 3.7а-в) не объясняют ингибирующий эффект HEDP-F, посредством блокирования центров роста кристаллов $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ антискалантом [108].

С другой стороны, объяснение, основанное на концепции «нано/микрочастицы», представляется более обоснованным: зародышеобразование кристаллов гипса в перенасыщенных растворах стимулируется темплатами, представленными сторонними твердыми частицами «нано/микрочастицы» (всегда присутствующими в солевых растворах в количествах от 10^5 до $\geq 10^8$ единиц в 1 дм^3). HEDP-F конкурирует с ионами сульфата и кальция за центры зародышеобразования «нано/микрочастицы», и блокирует поверхность значительной части таких частиц, делая их менее подходящими для зародышеобразования кристаллов гипса.

Следовательно, стадия зародышеобразования ингибируется. Частицы «нано/микрочастицы», которые изначально были заняты ядром компонентов гипса, затем растут и производят кристаллы $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ без каких-либо включений HEDP-F.

Визуализация смеси PAA-F2/HEDP-F после образования гипсовых отложений в тройной системе

По-настоящему поразительное изображение было получено для кристаллов гипса, образовавшихся в эксперименте, проведенном по протоколу NACE в присутствии сразу двух флуоресцентных ингибиторов различной природы: фосфоната (HEDP-F) и полиакрилата (PAA-F2) (Рисунок 3.8).

В первом приближении при наложении трех каналов детектирования изображения смеси выглядят достаточно ясно (Рисунок 3.8). Морфология кристаллов гипса изменилась таким же образом, как и в случае двойной системы PAA-F2/гипс, и содержит синие включения HEDP-F, так же, как и в случае HEDP-F/гипс. Также присутствуют некоторые удлиненные кристаллы гипса, типичные для двойной системы HEDP-F/гипс. Между тем, PAA-F2, по-видимому, в основном сконцентрирован в отдельных полусферических

частицах, окрашенных в зеленый цвет и первоначально рассматриваемых как частицы [Ca-РАА-F2].

В то же время режимы одноканального возбуждения (Рисунок 3.8 б, в) обеспечивают важные элементы на изображениях.

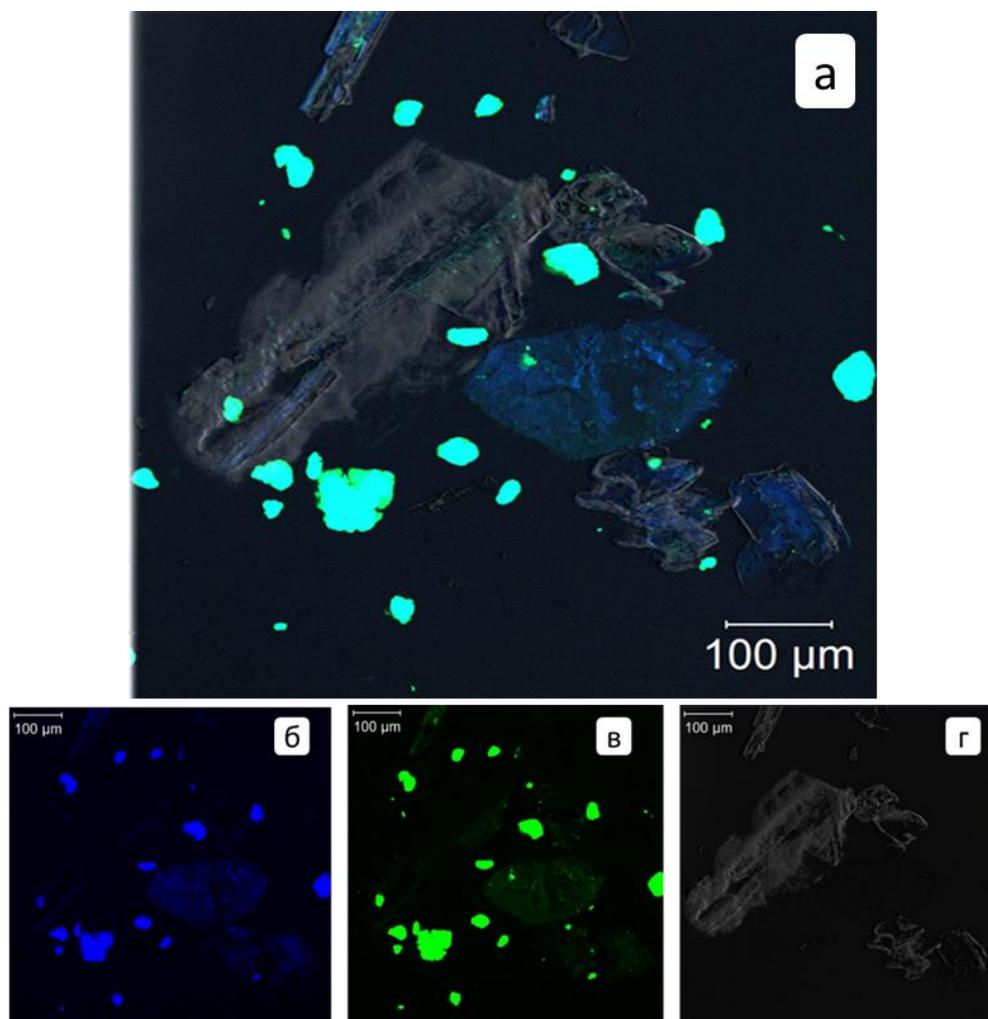


Рисунок 3.8 – Типичные флуоресцентные изображения жидкой фазы гипсового раствора со смесью $10 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ РАА-F2/НEDP-F (масса 1:1), полученные после 24-часовой термической обработки (стандарт NACE) наложением трех режимов обнаружения каналов (а), а также с разложением каналов: синий (б), зеленый (в) и в проходящем лазерном свете – серый (г). Маркер шкалы соответствует 100 мкм

Оказывается, что сферические зеленые частицы на Рисунке 3.8а представляют собой суперпозицию синего цвета НEDP-F и зеленого цвета РАА-F2. Таким образом, эти сферические частицы состоят из смеси частиц [Ca-РАА-F2] и [Ca-НEDP-F]. Между тем, также становятся видны некоторые разреженные следы РАА-F2 на поверхности гипса. В этом случае возникает закономерный вопрос, как обеспечивается 66% ингибирования,

если оба антискаланта сконцентрированы и замкнуты преимущественно друг на друге? Разумный ответ, принимая во внимание имеющиеся экспериментальные данные, может быть дан через концепцию объемной гетерогенной нуклеации на поверхности «нано/микрочастиц». Оба антискаланта конкурируют с ионами кальция, сульфата и с $[CaSO_4]$ -комплексом за центры с соединениями кальция, сульфата и $[CaSO_4]$ -комплекса за центры зародышеобразования, представленные примесями «нано/микрочастиц», и блокируют их в процессе кристаллизации природного гипса.

Примечательно, что применение приёма спектрального разделения частично перекрывающихся флуоресцентных сигналов от HEDP-F и PAA-F2 обеспечивает более четкую идентификацию пространственного вклада каждого флуорофора. Удалось обнаружить кристаллы $CaSO_4 \cdot 2H_2O$, которые позволяют визуализировать последовательность формирования тонких слоев антискаланта на поверхности гипса (Рисунок 3.9).

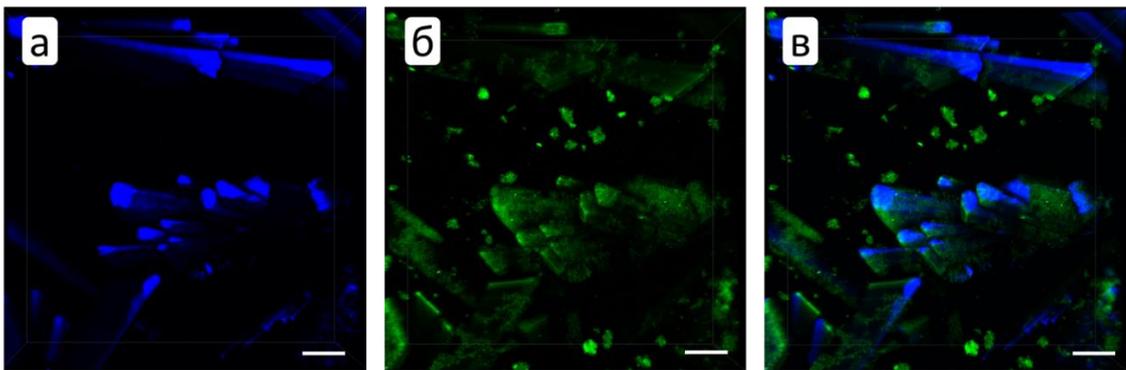


Рисунок 3.9 – Флуоресцентное 3D изображение жидкой фазы гипсового раствора со смесью $10 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ PAA-F2 / HEDP-F (1:1 по массе) после 24-часовой термообработки (стандарт NACE), полученное с помощью спектрально-разрешенной флуоресцентной записи в сочетании с линейным разделением флуоресцентного сигнала: спектральный сигнал HEDP-F (синий, а); спектральный сигнал PAA-F2 (зеленый, б); и суперпозиция обоих каналов (в). Маркер шкалы соответствует 50 мкм

Один канал флуоресценции HEDP-F (Рисунок 3.9а) указывает на присутствие HEDP-F на поверхности кристаллов гипса, в то время как другой канал флуоресценции PAA-F2 показывает, что PAA-F2 занимает большую поверхность кристалла, чем HEDP-F (Рисунок 3.9б). Наложение каналов HEDP-F и PAA-F2 наглядно демонстрирует, что первичная сорбция осуществляется PAA-F2, в то время как HEDP-F образует свой слой поверх этого слоя из PAA-F2.

Таким образом, Рисунки 3.8, 3.9 наглядно демонстрируют, что подход к визуализации, основанный на одновременном применении различных флуоресцентных ингибиторов, может стать ценным инструментом для более полного понимания синергетического эффекта смесей ингибиторов отложений.

Здесь уместно привести несколько других примеров, иллюстрирующих, что флуорофоры, в зависимости от типа отложения, ингибитора и особенностей эксперимента, могут вступать в различные, в том числе – более сложные взаимодействия. Например, в растворе хлорида бария HEDP-F образует сферические кристаллы комплексов [Ba-HEDP-F] (Рисунок 3.10а), похожие на те, что обнаружены для [Ca-HEDP-F] (Рисунки 3.4 и 3.5а). Однако, для кристаллов барита, образовавшихся в присутствии HEDP-F (Рисунок 3.10б), в отличие от кристаллов гипса, мы получили совершенно другие изображения. В этом случае HEDP-F равномерно покрывает поверхность кристаллов барита. Примечательно, что нет никаких свидетельств о высокой концентрации молекул ингибитора на изломах, краях и т.д. кристаллов барита, как это предсказывает современная теория ингибирования.

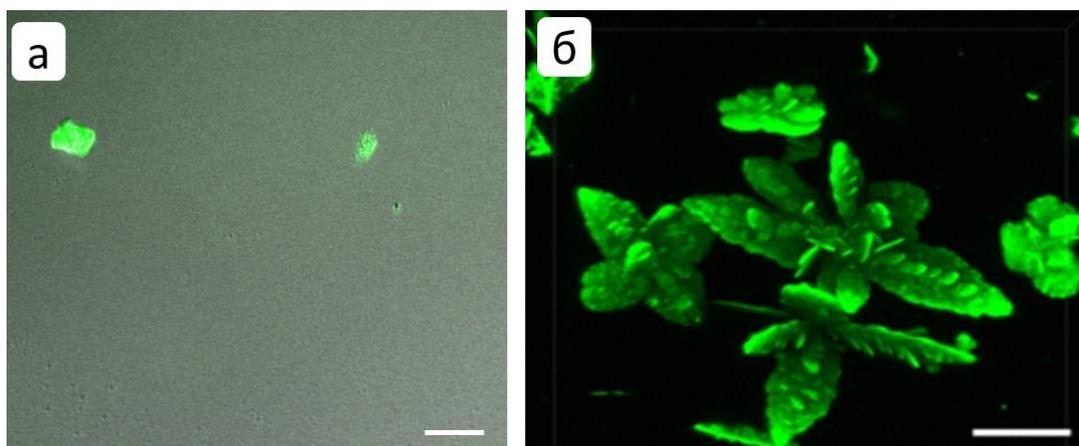


Рисунок 3.10 – Флуоресцентные изображения раствора хлорида бария в присутствии HEDP-F (а) и пересыщенного водного раствора барита с кристаллами $BaSO_4$, образующимися в присутствии HEDP-F (б) при комнатной температуре. Шкала соответствует 20 мкм

Более того, флуоресцентные изображения показывают, что ингибиторы скорее покрывают уже сформировавшиеся макрокристаллы, чем изначально сформировавшиеся центры кристаллизации барита. В противном случае флуоресценция проявлялась бы в основном внутри кристаллов $BaSO_4$, а не на их поверхности. Между тем, в случае гипса молекулы HEDP-F не покрывают поверхность кристаллов $CaSO_4 \cdot 2H_2O$, а полностью

концентрируются в собственной твердой фазе. Предполагается, что это $\text{Ca}_2\text{HEDP-F}\cdot n\text{H}_2\text{O}$. При этом данный случай не противоречит вышеуказанному утверждению относительно частиц «нанопыли», но демонстрирует многообразие способов проявления взаимодействия «ингибитор – отложение».

Указанные различия могут быть объяснены: 1) разницей в относительной растворимости $\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, BaSO_4 , $\text{Ca}_2\text{HEDP-F}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Ba}_2\text{HEDP-F}\cdot m\text{H}_2\text{O}$; 2) разницей в уровнях пересыщения $\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и BaSO_4 ; 3) разницей в сродстве HEDP-F к поверхности $\text{CaSO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и BaSO_4 . Так или иначе, сравнение флуоресценции HEDP-F на кристаллах барита и гипса ясно показывает, что поведение ингибитора может быть очень индивидуальным в зависимости от природы отложений и условий эксперимента. Поэтому, любое отложение требует специфической подстройки молекул даже одного и того же ингибитора.

Между тем, наиболее впечатляющие результаты были получены для кристаллов гипса, выделенных после нагревания рассола (протокол NACE) в присутствии большой дозы HEDP-F. Примечательно, что кристаллы гипса, выделенные после нагревания рассола (NACE-протокол), выглядят совершенно иначе (Рисунок 3.11), чем кристаллы, полученные при комнатной температуре (Рисунок 3.4) или в рамках того же протокола NACE, но при меньшей дозировке ингибитора (Рисунок 3.7): они деформированы и демонстрируют адсорбцию ингибитора на поверхности кристаллов.

В отличие от сканирующей электронной микроскопии, 3D-флуоресцентная визуализация в некоторых случаях предоставляет уникальную возможность заглянуть внутрь кристалла. Поэтому более ранние и более поздние этапы формирования кристалла становятся видимыми одновременно. Можно увидеть яркий кристаллический стержень («световой меч»), первоначально сформированный наночастицами, полностью покрытыми HEDP-F (Рисунок 3.11).

Этот стержень выступает в качестве остова для образования слоев гипса, выросших без явного участия ингибитора HEDP-F (массивный темный слой). В противном случае эти части кристалла гипса должны содержать светло-зеленые пятна ингибитора или должны быть однородно окрашены. В то же время анионные формы HEDP-F, присутствующие в растворе, судя по всему, не влияют на рост кристаллов гипса. Этот факт становится очевидным на третьей стадии. Действительно, после завершения

формирования кристаллов гипса остаточные молекулы HEDP-F адсорбируются на поверхности, особенно по краям кристаллической решетки, образуя наружный слой.

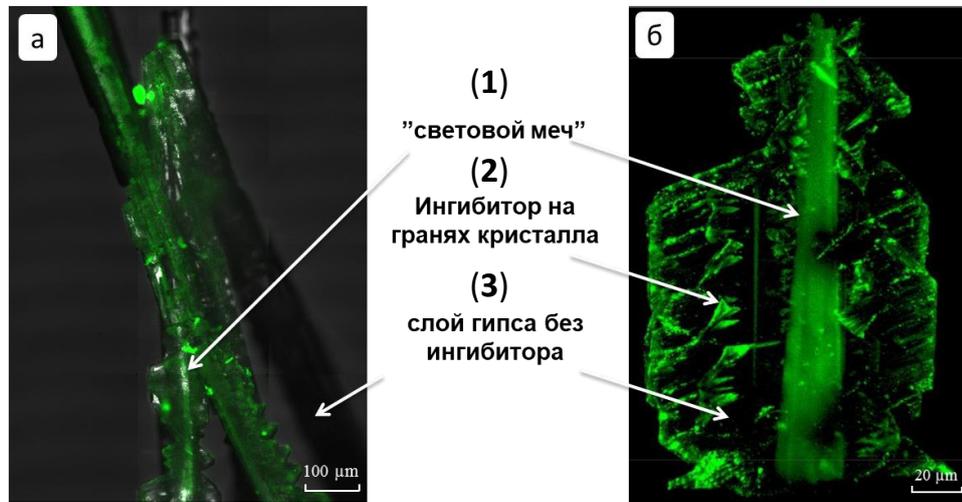


Рисунок 3.11 – Флуоресцентная микрофотография (а) и 3D-изображение кристалла гипса (б) (LSM-710 Carl Zeiss, в лямбда режиме с возбуждением 458 нм) в присутствии 25 мг/л HEDP-F; 1) – «световой меч», 2) – слой гипса без ингибитора 3) – ингибитор на гранях кристалла. Увеличение: а) – 100 мкм, б) – 20 мкм

По нашим данным, механизмы образования гипса отличаются при комнатной и при повышенной температуре. Объяснение может быть дано на основании различного участия частиц «нано/микрочастицы». Протокол NACE предполагает 24-часовое нагревание кальциевого и сульфатного рассолов сразу после их смешивания, после чего происходит охлаждение и образование кристаллов. Перед смешиванием оба рассола NACE также содержат достаточное количество мельчайших твердых взвешенных частиц (твердые примеси). Во время инкубационного периода при повышенной температуре не образуются гипсовые зародыши (ядра). В то же время HEDP-F, введенный в дозировке 25 мг/л, адсорбируется на поверхности всех твердых взвешенных частиц в виде солей кальция. Различия между протоколом NACE и экспериментом при комнатной температуре (Рисунки 3.4, 3.11), вероятно, обусловлены разными условиями покрытия инертных частиц HEDP-F. В первом случае почти все они адсорбируют молекулы ингибитора в процессе 24-часового нагревания. Во втором случае ингибитор (HEDP-F) изначально помещается в сульфатный рассол и приходит в состояние равновесия в образующейся системе. Поэтому в этом рассоле инертные частицы также покрываются молекулами ингибитора. Далее кальциевый рассол вносит в систему следующую порцию

твердых инертных частиц. Таким образом, за новые центры конкурируют избыток фосфоната, ионов Ca^{2+} и SO_4^{2-} , и спонтанно образуются как ядра Ca-HEDP-F , так и $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Затем зародышевые кристаллы гипса вырастают до игольчатых макрокристаллов без явного присутствия на их поверхности HEDP-F . Между тем, ядра Ca-HEDP-F упорядочивают сферические агрегаты гораздо меньшего размера и характеризуются превосходной флуоресценцией. В растворах NACE все инертные частицы, по предварительной оценке, содержат ядро из Ca-HEDP-F («световой меч»). Поэтому кристаллы гипса вынуждены формироваться на этих центрах кристаллизации при охлаждении и с определенной задержкой из-за отсутствия каких-либо еще центров кристаллизации в растворе. А «световой меч» (Рисунок 3.11а,б) представляет собой, скорее всего, твердые взвешенные частицы, полностью покрытые солями кальция с HEDP-F .

Стоит отметить, что соотношение гипс/антискалант зависит от температуры и концентрации антискаланта (Рисунки 3.7 и 3.11). В отличие от описываемых наблюдений, при более высокой дозировке HEDP-F ($25 \text{ мг} \cdot \text{дм}^3$) кристаллы $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ изменяют свою морфологию (Рисунок 3.11). Наблюдаются включения его в кристаллическую решетку после операций нагрева/охлаждения, выполняемых в рамках стандартной обработки NACE. Между тем, при проведении того же процесса при температуре окружающей среды не было выявлено следов HEDP-F на гранях кристаллов гипса, но была обнаружена отдельная фаза Ca-HEDP-F (Рисунок 3.7). Можно сделать вывод, что экстраполяция лабораторных испытаний на конкретные промышленные условия требует крайней осторожности, а общепринятые лабораторные методы исследования ингибиторов, основанные на нагревании/охлаждении пересыщенных растворов малорастворимых неорганических солей, характеризуют механизмы, достаточно отличные от тех, которые реализуются при комнатной температуре. Поэтому, неудивительно, что в некоторых случаях рекомендации по выбору ингибиторов и их активности, установленной в подобных исследованиях, могут оказаться ненадежными.

Фактически никакие из представленных на Рисунках 3.4-3.11 данных не противоречат механизму образования отложений на основе концепции «нанопыли». В то же время все вышеперечисленные результаты флуоресцентных исследований демонстрируют значительное разнообразие взаимодействий «малорастворимая соль – ингибитор – нанопыль».

ингибитор эффективно работает. В то же время полиакрилаты гораздо менее чувствительны к воздействию катионов щелочноземельных металлов, как это было продемонстрировано для ингибитора PAA-F1. Процесс ингибирования для случая, когда ингибитор вводится первоначально в рассол сульфатов, выглядит так, как показано на Рисунке 3.13. В сульфатном рассоле HEDP-F блокирует все (или почти все) частицы «нанопыли», делая их неспособными выступать в качестве центров кристаллизации барита. После смешивания обоих рассолов избыток HEDP-F начинает конкурировать с ионами бария и сульфата за те частицы «нанопыли», которые изначально присутствовали в растворе бария. Очевидно, что ингибитор, помещенный в сульфатный рассол, способен блокировать большее количество центров кристаллообразования, чем в случае, когда он находится в рассоле бария или кальция.

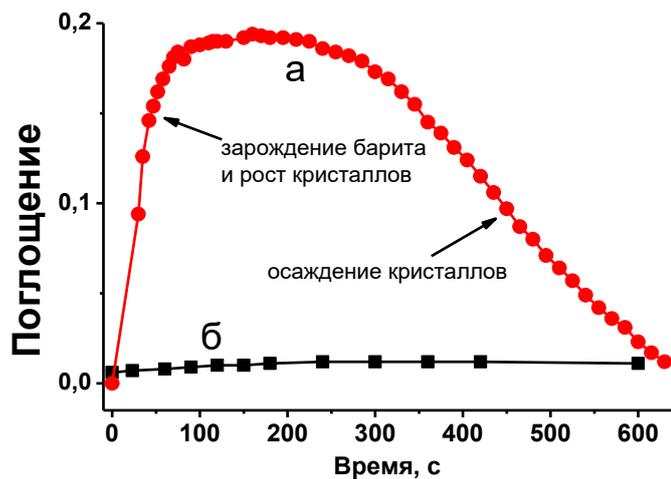


Рисунок 3.13 – Временная зависимость мутности $0,001 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ растворов барита в присутствии $20 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ HEDP-F в деионизованной воде, введенного: в рассол бария (а), в сульфатный рассол (б);

Несколько иная ситуация складывается в процессе обратного осмоса, когда состояние пересыщения достигается постепенно и растягивается во времени. На Рисунке 3.14 этот процесс показан в качестве примера для отложения гипса в присутствии HEDP-F. Молекулы HEDP-F, попадая в исходный раствор (ненасыщенный по отношению к гипсу), заполняют существенную часть центров кристаллизации на основе частиц «нанопыли» и формируют там свою твердую фазу [Ca-HEDP-F]. Поэтому [Ca-HEDP-F] не позволяет гипсу агрегировать на покрытых этим комплексом частицах «нанопыли», а

агрегаты [Ca-HEDP-F] практически не изменяются от первичного до конечного раствора ретентата (K=3) (не прошедший через мембрану поток на выходе из мембранного аппарата), так же, как и на поверхности мембраны. Следует отметить, что нельзя полностью исключить параллельный путь, который предполагает гетерогенное формирование кристаллов гипса непосредственно на поверхности мембраны. Однако этот путь затруднен сорбцией HEDP-F и [Ca-HEDP-F] на поверхности мембраны.

В любом случае обе схемы (Рисунки 3.12 и 3.14) предполагают, что вопреки распространенному мнению, ингибитор взаимодействует не с зародышами кристаллов гипса или барита, а с частицами «нанопыли», изолируя их от сорбции ионов кальция и сульфат-ионов. Поэтому количество потенциальных центров кристаллизации гипса (барита) уменьшается, а общая скорость отложения, в свою очередь, снижается.

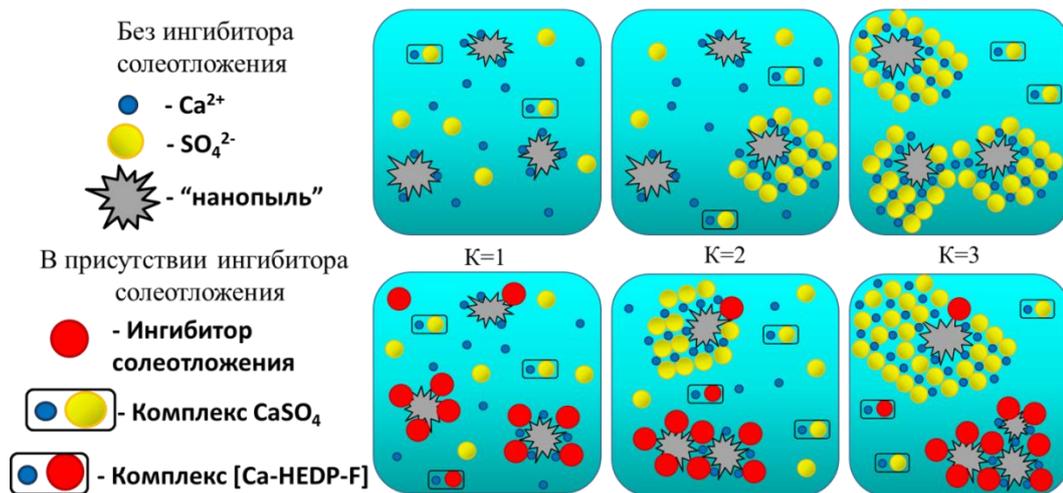


Рисунок 3.14 – Предполагаемая схема образования кристаллов гипса при обессоливании ненасыщенного раствора методом обратного осмоса в присутствии HEDP-F (ионы Na^+ , Cl^- и $[\text{CaSO}_4]_{\text{liq}}$ для наглядности не показаны); K обозначает степень концентрирования ретентата

Подход, основанный на частицах «нанопыли», последовательно объясняет многие противоречащие друг другу данные и факты в области водоподготовки. Во-первых, он дает объяснение расхождению в исследованиях относительной активности ингибиторов. Противоречивые данные об одном и том же наборе ингибиторов могут поступать отчасти из-за различного содержания частиц «нанопыли» в рассолах, используемых разными исследовательскими группами, а отчасти из-за различной последовательности введения антискаланта. Во-вторых, концепция «нано/микропыли» объясняет, почему рекомендации по применению ингибиторов, разработанные в лаборатории, работающей

с высокочистыми реагентами с низким содержанием частиц «нанопыли», затем становятся не очень эффективными или даже совсем не работают в реальных системах с высоким содержанием частиц «нанопыли».

В-третьих, это объясняет, почему такие различные химические вещества, как фосфонаты и поликарбоксилаты, осуществляют субстехиометрическое ингибирование различных отложений, в то время как некоторые другие, такие как ЭДТА, ДТПА, лимонная кислота, глицин и т.д., не могут обеспечить ингибирование в таких концентрациях. Хотя происхождение «нанопыли» еще не совсем ясно, разумно предположить его связь с компонентами почвы (кварц, глинистые минералы, Al/Fe гидроксиды/оксиды и т.д.). Известно, что фосфонаты и поликарбоксилаты способны хорошо сорбироваться компонентами почвы и задерживаются ею, тогда как классические маскирующие агенты (ЭДТА) сорбируются слабо и в почве подвижны. Соответственно частицы «нано/микропыли», образуемые при выветривании почв и грунтов, намного эффективнее сорбируют фосфонаты и полиакрилаты, чем ЭДТА. В этом смысле более высокая эффективность разветвленных полимеров по сравнению с линейными полиакрилатами также становится очевидной благодаря их более высокой сорбционной способности к частицам «нанопыли».

В-четвертых, экспериментально обнаруженный синергетический эффект смесей ингибиторов (особенно смесей фосфонатов и полиакрилатов) по отношению к отдельным компонентам может быть обусловлен указанными причинами. Действительно, «нанопыль» не должна быть в целом однородной по своему химическому и фазовому составу. В таком случае один ингибитор может лучше маскировать один компонент, в то время как другой может быть более эффективным «блокатором» другого ингредиента «нанопыли». При совместном использовании такие смеси способны блокировать весь спектр взвешенных твердых примесей, находящихся в конкретной пробе воды. Примечательно, что такое же объяснение может быть дано и в случае необычной зависимости эффективности/дозировки. Действительно, некоторые ингибиторы могут плохо сорбироваться отдельными фракциями «нанопыли». В этом случае подобный реагент полностью блокирует только одну часть наночастиц, но не влияет на другую. Тогда его эффективность может быть значительно ниже 100%.

Концепция взаимодействия частиц «нанопыли» и ингибитора позволяет по-новому взглянуть на механизм ингибирования. Его классическая интерпретация предполагает,

что в гомогенном пересыщенном водном растворе ионы малорастворимых солей спонтанно образуют некоторое количество агрегатов с размером меньше критического. Такие гетерогенные частицы термодинамически нестабильны и должны будут снова раствориться, если им не удастся достичь размера, превышающего критический уровень (пороговый эффект). Таким образом, предполагается, что молекула ингибитора присоединяется к такому агрегату и не позволяет ему расти дальше и преодолеть критическое значение размера по достаточно неясному механизму: до сих пор ни один из таких агрегатов не обнаружен. Затем этот самопроизвольно сформировавшийся агрегат снова распадается на свободные ионы, ингибитор оказывается «свободным» и готов присоединиться к следующему агрегату, находящемуся в его ближайшем окружении. Предполагается, что, «мигрируя» таким образом от одного спонтанно образовавшегося агрегата к другому, одна молекула ингибитора способна предотвратить осаждение до 1000 молекул малорастворимой соли (субстехиометрическое ингибирование) в течение определенного периода времени (замедление образования отложений).

Выдвинутая нами концепция взаимодействия частиц «нанопыли» и ингибитора предполагает достаточно четкий и однозначный механизм, не требующий наличия субстехиометрических взаимодействий в указанной выше форме. Дело в том, что количество встречающихся твердых примесей в водной фазе значительно меньше, чем число молекул ингибитора. Предварительные расчеты показывают, что обычные дозировки ингибитора в диапазоне от 5 до 10 мг·дм⁻³ позволяют несколько раз покрыть поверхность твердых примесей тонким слоем молекул ингибитора (Рисунок 3.15). Таким образом, проблема объяснения неясных субстехиометрических взаимодействий между осадкообразующим веществом и ингибитором сводится к достаточно ясной стехиометрической адсорбции ингибитора на поверхности частиц «нанопыли».

Основная проблема с «микро/нанопылью» связана, главным образом, с возможностью её обнаружения. В ходе экспериментов мы смогли обнаружить и количественно оценить только концентрацию «микро» фракции «пыли» (размер ≥ 100 нм). Но это, вероятно, лишь «верхушка айсберга».

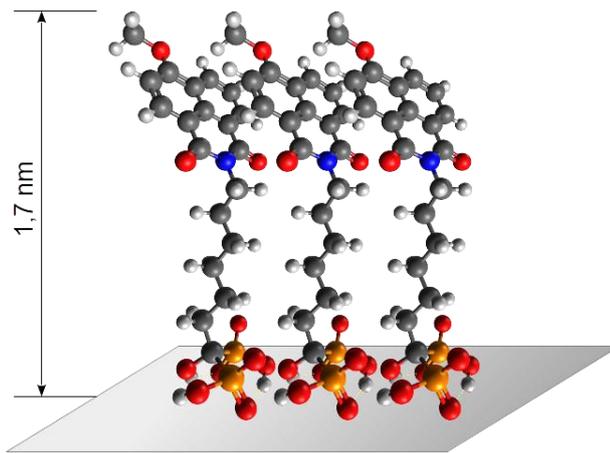


Рисунок 3.15 – Моделирование расположения HEDP-F на поверхности частицы «нанопыли» выполнено с использованием пакета программ Orca в рамках теории функционала плотности TDDFT

Некоторые современные счетчики частиц ограниченно позволяют получать данные о частицах с размерами менее 100 нм. К сожалению, фракция в диапазоне от 1 до 10 нм все еще остаётся проблемой для количественного определения. Между тем, наши полуколичественные предварительные подсчеты показывают, что количество частиц в этой фракции может оказаться на 10^3 больше, чем в «микрофракции».

Следует отметить, что интерпретация механизма ингибирования отложений не противоречит предыдущим исследованиям, а уточняет первичный этап кристаллизации, подчеркивая роль частиц «нанопыли», очевидно, присутствующей во всех недавних и предыдущих исследованиях по ингибированию отложений. В частности, многие специалисты предполагают, что отложения формируются при образовании ионных ассоциатов в растворе (ионные пары и/или кластеры), которые становятся существенно менее устойчивыми в присутствии ингибитора; такие ионные ассоциаты должны образовываться до формирования твердых гомогенных зародышей солей отложения. Полученные нами результаты полностью согласуются с этими утверждениями, но свидетельствуют о том, что первичная стадия кристаллизации протекает не столько в виде спонтанного образования гомогенных ионных пар и/или кластеров, сколько в виде формирования гетерогенных кластеров на поверхности частиц «нанопыли». Ингибитор дестабилизирует этот процесс за счет очень понятного механизма блокировки поверхности частиц «нанопыли» вместо неопределенного влияния на спонтанное образование гомогенных кластеров. Следует также особо отметить, что наши выводы не

исключают способность ингибиторов замедлять рост макрокристаллов отложений. Вопрос заключается в том, что является доминирующим фактором в этом случае: зарождение кристаллов отложений или последующие этапы их роста.

3.5. Заключение

Таким образом, на основе трех независимых подходов показано, что фоновые посторонние частицы «нанопыли» оказывают существенное влияние на эффективность ингибитора. Полученные результаты свидетельствуют о том, что первичная стадия кристаллизации в объеме водной фазы протекает не столько в виде спонтанного образования гомогенных ионных пар или кластеров, сколько в виде гетерогенного формирования на поверхности частиц «нанопыли».

Выпадение фактора «нано/микропыли» из внимания исследователей позволяет объяснить многие из отмеченных в литературном обзоре противоречий. В частности, становится понятным, почему, работая в лаборатории с водой одной жесткости и одного качества по взвешенным частицам, исследователь не может воспроизвести эффект ингибирования для реальной воды той же жесткости, но с другой, не учитываемой им, концентрацией пыли. Также становятся понятными расхождения в оценках относительной эффективности, представленных разными группами исследователей, поскольку концентрация и природа «нанопыли» была, по-видимому, различной, но в исследованиях этот компонент ни одной из групп не учитывался, и т.д.

Необходимо отметить, что природа (химический и фазовый состав) пылевидных примесей пока не вполне ясна, и пока мало изучена. Здесь предстоит ещё большая и длительная работа. Однако, совершенно ясно, что метод флуоресцентных меток открывает невиданные до настоящего момента возможности по уточнению и пересмотру сложившихся представлений о теории действия ингибиторов.

Вместе с тем, введение параметра концентрации «нано/микропыли» в образцах воды водооборотных систем в повседневную практику общего анализа воды позволит сервисным компаниям со временем существенно повысить эффективность применения ингибиторов субстехиометрического типа на объектах теплоэнергетики и станциях обессоливания.

ГЛАВА 4. ОБЛАСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

4.1. Промышленная водоподготовка

4.1.1. Апробация мониторинга флуоресцентных ингибиторов солеотложения на вентиляторной градирне

Содержание раздела опубликовано в работах [253, 330].

Для определения содержания ингибитора солеотложения в воде была разработана аналитическая методика флуориметрического анализа для возбуждающего излучения с длиной волны $\lambda = 375$ нм и регистрацией интенсивности флуоресценции раствора при $\lambda = 463$ нм (Рисунок 4.1). Получена прямопропорциональная зависимость интенсивности флуоресценции от массовой концентрации реагента **РАА-F1A** при длине волны $\lambda = 463$ нм, обеспечивающая возможность мониторинга (Рисунок 4.2). Предварительно были проведены стендовые испытания на оборудовании, разработанном компанией ЕМЕС (Италия).

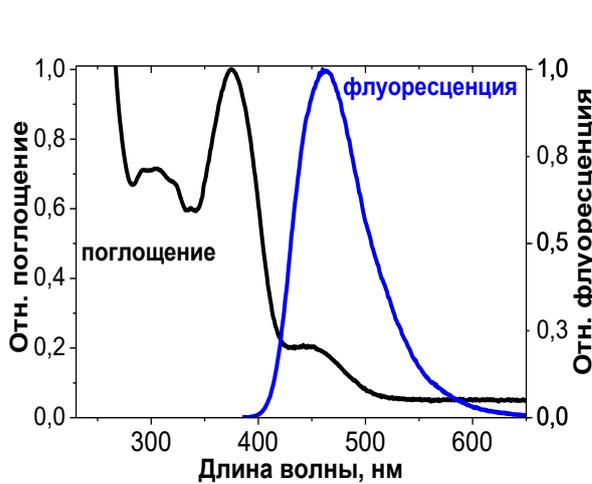


Рисунок 4.1 – Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции ингибитора **РАА-F1A**: для поглощения $C = 2,468$ г/л, $\lambda_{\max} = 375$ нм; для флуоресценции $C = 100$ мг·дм⁻³, $\lambda_{\text{exc}} = 375$ нм

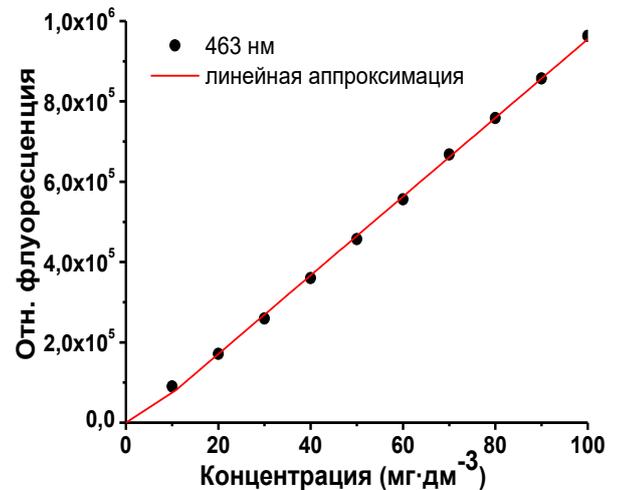


Рисунок 4.2 – Зависимость интенсивности флуоресценции раствора от массовой концентрации реагента **РАА-F1A**, $R^2 = 0,9991$

Промышленный эксперимент проводили в течение 30 дней, периодически отбирая и анализируя пробы. Анализ проб проводили как классическими методами, такими как

титрование на общую жесткость, измерение электропроводности, так и на спектрофлуориметре RF-6000 Shimadzu. Результаты мониторинга интенсивности флуоресценции и электропроводности отражены на Рисунке 4.3.

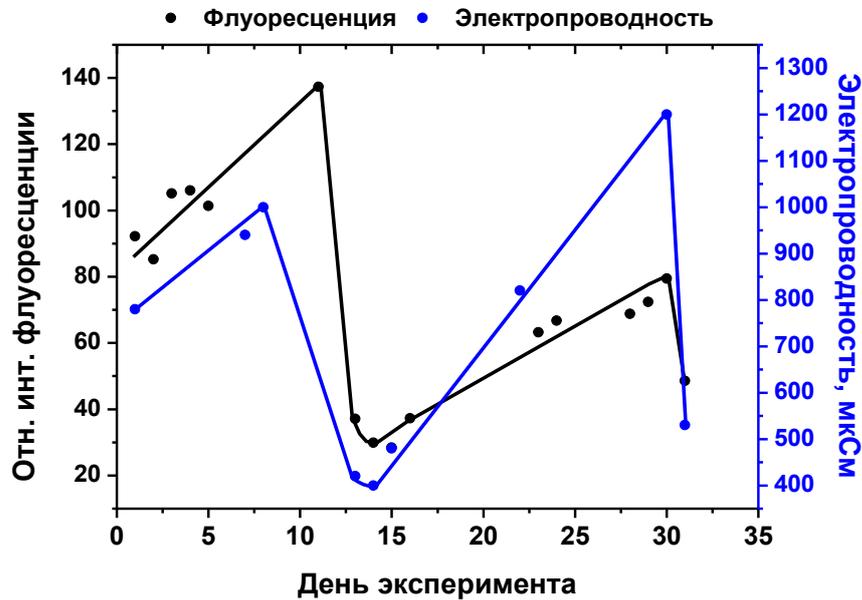


Рисунок 4.3 – Изменение интенсивности флуоресценции и электропроводности во времени

Как можно наблюдать, за 7-10 дней эксперимента происходит согласованный рост обоих показателей: интенсивности флуоресценции и электропроводности, связанный с естественным испарением воды из системы. Согласно плану исследования, оптимальное значение коэффициента упаривания должно находиться в интервале $1,5 \div 2$. Значение коэффициента упаривания $K_{уп} \approx 2$, согласно данным анализа по флуоресценции, было достигнуто на 10-й день эксперимента. После этого была произведена замена оборотной воды путем добавления новой порции питающей воды с ингибитором **РАА-F1A**, при этом наблюдалось падение интенсивности флуоресценции и значения электропроводности. Стоит отметить, что отложений солей за данный период (10 дней) зафиксировано не было. В период с 15-го по 30-й день эксперимента продолжалась естественная убыль воды за счет испарения, что сопровождалось согласованным ростом интенсивности флуоресценции и электропроводности. На 30-й день эксперимента была добавлена новая порция воды, что отобразилось быстрым падением значений интенсивности флуоресценции и электропроводности.

Таким образом, **РАА-F1A** демонстрирует сохранение ингибирующих свойств на высоком уровне в условиях реального водооборотного цикла, а изменение

флуоресцентной интенсивности хорошо коррелирует с изменением электропроводности и достаточно точно отображает колебания концентрации ингибитора в системе. Такие результаты свидетельствуют в пользу возможности применения разработанного полимера **РАА-F1A** для мониторинга концентрации в режиме реального времени на промышленных объектах.

4.1.2. Визуализация ингибитора в процессе работы установки обратного осмоса

Содержание раздела опубликовано в работах [255, 256, 328, 329].

Не менее важные результаты были получены при визуализации полимерных ингибиторов на мембране в процессе обессоливания модельного раствора карбоната кальция методом обратного осмоса (Рисунок 4.4а-б, Рисунок 4.5). В частности, удалось визуализировать ингибитор **РАА-F2** на мембране в отсутствие солей жёсткости, (Рисунок 4.4б), и оценить его распределение между мембраной и ретентатом (Рисунок 4.4а). Показано, что примерно 40% ингибитора сорбируется мембраной и равномерно покрывает её поверхность. Стоит отметить, что выбор полимерного ингибитора, содержащего в качестве флуорофора – (**F2**), обусловлен тем, что сама обратноосмотическая мембрана обладает слабой флуоресценцией в синей области спектра, и использование маркера, флуоресцирующего в зеленой области спектра, позволяет повысить контрастность получаемого изображения.

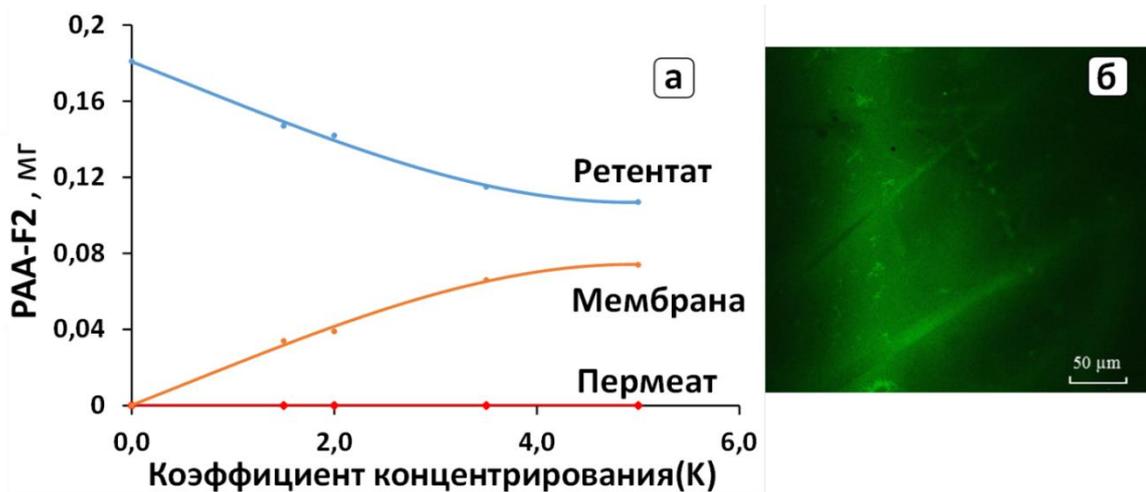


Рисунок 4.4 – а) Распределение ингибитора между пермеатом, ретентатом и мембраной CSM 1812-100 GPD, после пропускания водного раствора РАА-F2 при кратности концентрирования $K=5$; б) Флуоресцентная микрофотография мембраны CSM 1812-100 GPD после пропускания водного раствора РАА-F2. Увеличение: б) – 50 мкм

При концентрировании рассола карбоната кальция было показано, что первым, по-видимому, кристаллизуется карбонат кальция (тёмное ядро), а на нём сорбируются молекулы ингибитора (ярко-зелёное обрамление) (Рисунок 4.5).

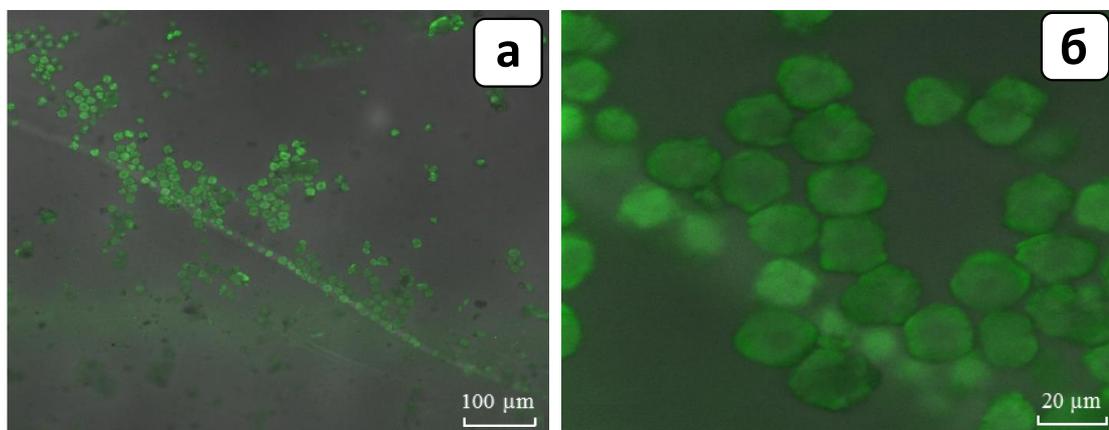


Рисунок 4.5 – Изображения мембраны **CSM 1812-100 GPD** на флуоресцентном микроскопе после пропускания через неё рассола карбоната кальция, содержащего **РАА-F2** ($10 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$). Увеличение: а) 100 мкм; б) – 20 мкм

4.2. Потенциальные области применения в биологии и медицине

Содержание раздела опубликовано в работах [250, 265].

Для практического применения ингибиторов необходимо было определить их токсичность к живым клеткам. Поэтому была проведена оценка цитотоксичности ингибиторов **256** и **РАА-F1**, а также мономерного флуоресцентного красителя **4** (Рисунок 4.6) по отношению к человеческим иммортализованным фибробластам ВJ-5ta.

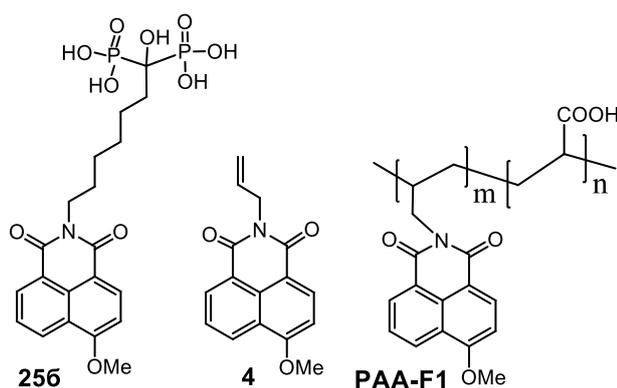


Рисунок 4.6 – Структурные формулы веществ, исследуемых на токсичность

Исследование по цитотоксичности были проведены в ИБХ РАН. В результате было установлено, что соединения практически нетоксичны вплоть до концентрации 100 мкМ (Рисунок 4.7).

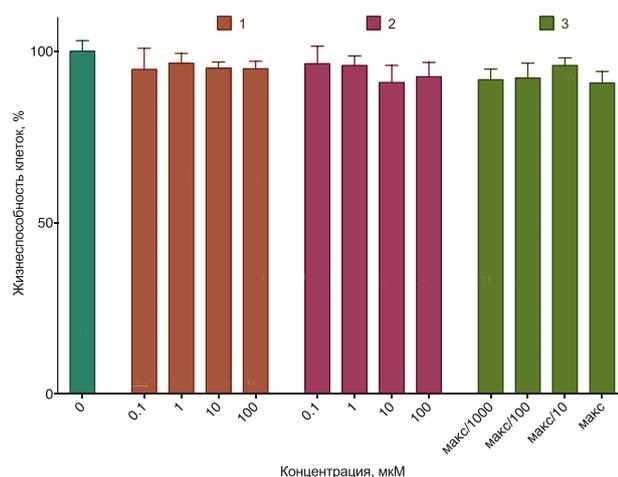


Рисунок 4.7 – Цитотоксическое действие 1) соединения **256**, 2) соединения **4**, 3) полимера PAA-F1 на клетки фибробластов VJ-5ta, слева представлены результаты контрольного теста

Поскольку полимерный ингибитор не растворился в ДМСО с концентрацией 20 мМ, была использована неустановленная концентрация в ДМСО над навеской для приготовления раствора с концентрацией 20 мМ (обозначено как «макс»).

4.2.1. Визуализация взаимодействия флуоресцентного бисфосфоната с клетками мягких тканей человека в присутствии гидроксиапатита

Бисфосфонатные группы в силу своей геометрии очень хорошо связываются с ионами кальция и поэтому обладают большими перспективами для неинвазивной диагностики в медицине и биологии. Данное направление является важным в решении проблемы обнаружения кальцинозов, которые могут свидетельствовать о патологиях сосудов, молочных желез и почек на ранних стадиях развития болезни, а также для изучения процессов костного метаболизма.

Соединение HEDP-F использовали в серии тестов *in vitro* для исследования средства флуоресцентных рецепторов к костному матриксу в присутствии человеческих клеток. Кристаллы гидроксиапатита имитировали человеческую кость, а человеческие фибробластные клетки представляли человеческие мягкие ткани. Раствор в клеточных экспериментах содержал ряд потенциально конкурирующих катионов. Тем не менее, соединение HEDP-F продемонстрировало хорошую селективность для обнаружения кальцификации.

Всего в исследовании использовали шесть чашек Петри с приблизительно одинаковым количеством клеток, примерно 40000 в каждой. В качестве контроля были

выбраны три образца клеток. Сначала к клеткам добавляли HEDP-F в отсутствие гидроксиапатита (Рисунки 4.8, 4.9) для оценки способности самого красителя проникать в клетки. Во втором контрольном эксперименте к клеткам добавляли порошок гидроксиапатита в отсутствие HEDP-F. Третий контрольный тест проводили с HEDP-F и гидроксиапатитом в отсутствие клеток.

Найдено, что в контрольном образце «водный раствор HEDP-F и гидроксиапатит» (Рисунок 4.8а) HEDP-F хорошо абсорбируется на поверхности гидроксиапатита, проявляя частицы неправильной формы размером от 1 до 10 микрон. Во всех чашках Петри клетки имеют удлиненную и не очень гладкую форму с размером около 50-60 мкм. Контрольный образец фибробластов с HEDP-F показал, что краситель проникает в цитоплазму клеток, оставляя ядро клетки нетронутым (Рисунки 4.8, 4.9).

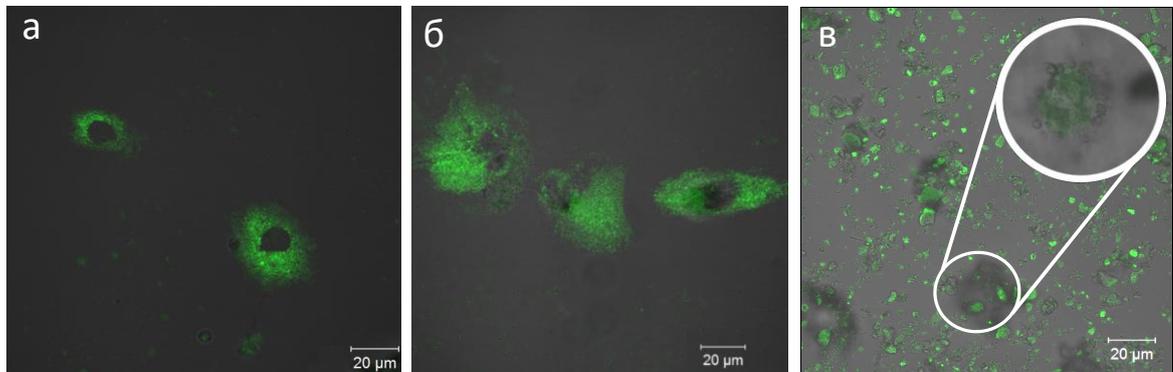


Рисунок 4.8 – а-б) визуализация поглощения бисфосфоната HEDP-F клетками фибробластов VJ-5ta в отсутствие гидроксиапатита, в) в присутствии гидроксиапатита

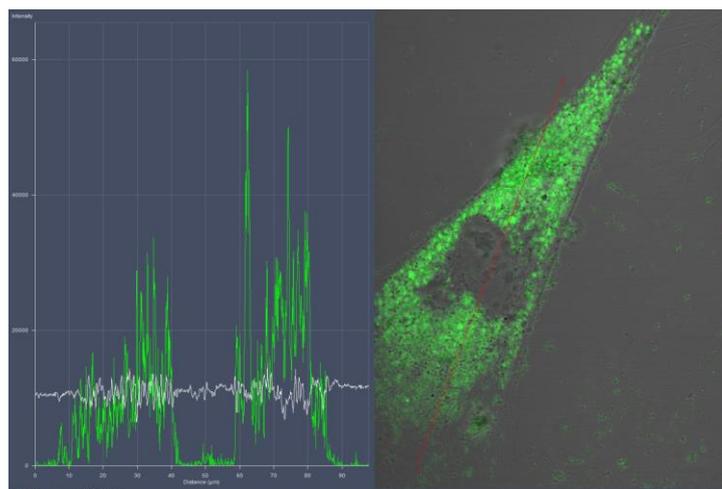


Рисунок 4.9 – Флуоресцентная микрофотография человеческих фибробластов, обработанных HEDP-F (справа), и соответствующий профиль интенсивности флуоресценции (слева)

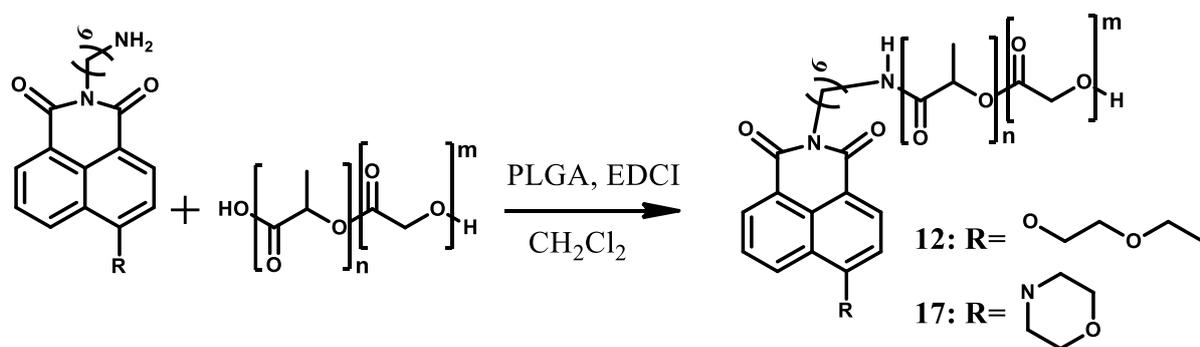
Однако, в присутствии гидроксиапатита и культуры клеток наблюдается преимущественное взаимодействие бисфосфоната HEDP-F с гидроксиапатитом, и только позднее происходит ее взаимодействие с фибробластами. На Рисунке 4.8в представлена система, состоящая из фибробластов, гидроксиапатита и HEDP-F, где метка с высокой степенью селективности визуализирует гидроксиапатит. Клетки также накапливают метку, но в гораздо меньших количествах, чем гидроксиапатит. Они представляют собой слегка окрашенные темные образования размером 30-40 мкм. Таким образом, эксперимент *in vitro* показывает, что HEDP-F имеет потенциальное применение в качестве индикатора ранней кальцификации мягких тканей человека и животных.

4.2.2. Синтез флуоресцентных полилактидных наночастиц для изучения доставки лекарственных препаратов в ткани организма

В последнее время повышенное внимание исследователей привлекает маркировка наночастиц и внутриклеточных мишеней флуоресцентными красителями, излучающими в синей области спектра, благодаря их применимости в получении биологических изображений *in vitro* и *in vivo* [331]. Кроме того, использование образцов, меченных флуоресцентными красителями с более короткой длиной волны поглощения, в целом, обеспечивает более высокое разрешение при флуоресцентном получении изображений [332], что позволяет более точно детектировать биораспределение наночастиц.

Синтезированные флуоресцентные маркеры могут быть ковалентно введены в состав полимеров медицинского назначения, например, в сополимер молочной и гликолевой кислот. Данный полимер является популярным материалом для получения систем доставки – благодаря его биоразлагаемости и биосовместимости, а также способности настраивать его свойства в широком диапазоне (изменение молекулярной массы, соотношения мономеров, концевых групп). Было осуществлено ковалентное введение маркеров **12** и **17** в состав сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) и методом простых эмульсий получали наночастицы (Рисунок 4.10).

Красители **12** и **17** сохраняют свои оптические свойства в процессе синтеза конъюгата и приготовления наночастиц. Кроме того, интенсивность флуоресценции не изменяется как в кислых, так и в основных средах в диапазоне pH 5,50-9,75, что свидетельствует об их пригодности для обнаружения наночастиц *in vitro* и *in vivo*.



Рисунок

4.10 – Схема ковалентного введения маркеров **12** и **17** в состав полилактида

Коэффициенты молярного поглощения и квантовые выходы флуоресценции красителей в растворах и в наночастицах представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Оптические свойства красителей **12**, **17** и наночастиц, их содержащих.

Соединение	ε , л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	Квантовый выход, %	
		раствор	наночастицы
12	10955	83	88
17	10500	39	41

Наночастицы с обоими красителями имели узкое распределение по размерам (средний диаметр 125-135 нм, PDI ~ 0,150) и отрицательный дзета-потенциал (от -20 до -30 мВ). Существенной разницы по сравнению с немечеными наночастицами, полученными по той же методике, не было.

Стабильность красителей **12** и **17** как в кислых, так и в основных условиях, а также их относительно высокий квантовый выход дают возможность контролировать внутриклеточное перемещение наночастиц в сложных биологических средах.

Распределение флуоресцентно меченых наночастиц *in vitro* исследовали в жизнеспособных клетках рака молочной железы 4Т1 линии мыши, широко используемых для оценки эффективности противораковых терапевтических средств, в том числе систем доставки лекарств на основе наночастиц [338, 339].

Для отслеживания внутриклеточного распределения наночастиц лизосомы клеток окрашивали с помощью красителя LysoTracker (LysoTracker Red DND-99). Люминесцентные зонды LysoTracker выборочно маркируют кислые органеллы, позволяющие локализовать лизосомы в культивируемых клетках с помощью флуоресцентной микроскопии [335].

Затем в среду клеточной культуры добавляли наночастицы, маркированные **12** или **17** флуоресцентным красителем, и в течение часа проводили визуализацию живых клеток с помощью конфокальной микроскопии. Наночастицы, маркированные флуорофором **12** или **17**, эффективно интернализировались в клетки 4Т1 и частично солокализовались с лизосомами. Внутриклеточное распределение наночастиц, меченых флуорофором **12**, после 1 часа инкубации представлено на Рисунке 4.11. Следует отметить, что локализация в лизосомном отсеке клеток достаточно распространена для наночастиц PLGA.

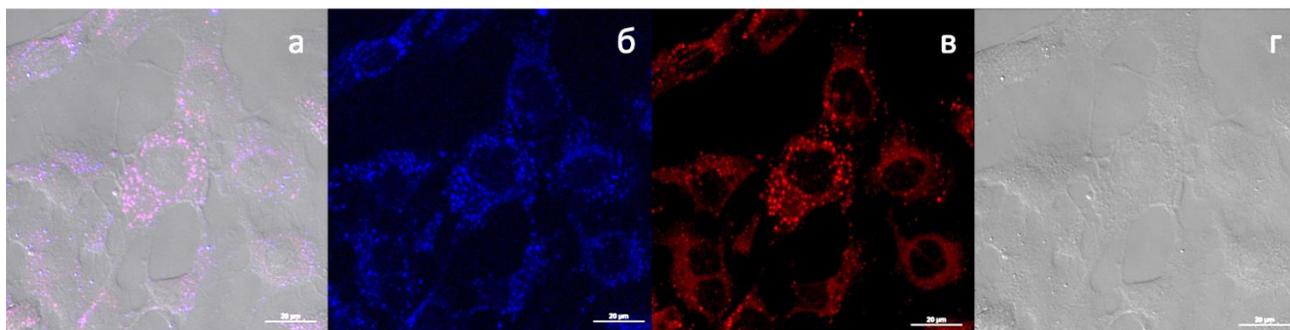


Рисунок 4.11 – Конфокальная визуализация с дифференциальной интерференционной контрастностью (DIC) клеток 4Т1: а) объединенное изображение; б) через 1 ч после инкубации с PLGA-4 Т1; в) клеточные лизосомы окрашивают LysoTrackerRedDND-99 (красный); г) конфокальная визуализация. Масштаб 20 мкм

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы: Синтез проводился в непрерывном, проточном микрореакторе Qmix, произведенном компанией CETONI. Для проведения реакции использовался металлический Т-образный смеситель, а также комбинация металлического Т-образного смесителя и стального змеевика длиной 860 мм.

Количественный анализ проводился на приборе «Миллихром А-02» с УФ-детектором. При анализе использовалась колонка ProntoSIL-120-5-C18 размером 2x75 мм, с зернистостью 5 мкм. Элюент А – раствор 0,2 М LiClO₄, 0,05 М HClO₄. Элюент Б – ацетонитрил.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P записывали на спектрометрах Avance фирмы Bruker с рабочей частотой 300, 400 МГц (Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН), внутренние стандарты: тетраметилсилан, 85% фосфорная кислота. Использовали образцы соединений в дейтерированных растворителях – ДМСО-*d*₆, CDCl₃, D₂O, растворе NaOD в D₂O. Химические сдвиги измеряли с точностью до 0,01 м.д., а КССВ – с точностью до 0,1 Гц.

Контроль реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F254. Синтезированные соединения были выделены и очищены методом флэш-хроматографии на силикагеле Merck G60 с размером частиц 0,04-0,063 мм.

Элементный состав образцов определяли на CHNS-анализаторе Vario EL Cube (Elementar).

Гель проникающую хроматографию проводили на хроматографе Agilent 1200 (детектор по показателю преломления, хроматографическая колонка: PL aqua-gel OH-mixed (Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова РАН).

Визуализацию процесса солеотложения при обессоливании модельного раствора проводили на установке обратного осмоса с использованием мембраны CSM 1812-100 GPD.

Электронные спектры поглощения измерялись на сканирующем двухлучевом спектрофотометре модели 2804 (UNICO, США), спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре модели RF-6000 (Shimadzu, Япония) при температуре 20±1°C. Наблюдаемая флуоресценция детектировалась под прямым углом относительно пучка возбуждения. Спектры флуоресценции были скорректированы по отношению к

чувствительности измеряющего фотоэлектронного умножителя. Для снятия спектров поглощения и флуоресценции использовались спектроскопически чистые растворители фирм Aldrich и Acros.

Температуры плавления измеряли на приборе «SMP-20» (Stuart Scientific, Великобритания). Количество частиц измеряли на счетчике частиц в жидкой фазе SLS 1100 (Particle Measuring Systems Inc., США).

Потенциометрическое титрование проводили на титраторе Mettler Toledo G20, оборудованном рН-электродом DGi 102-Mini. Электрод калибровали стандартными калибровочными растворами от Mettler Toledo. В реакционном сосуде поддерживалась постоянная температура 23°C. Значение K'_w было определено по данным, полученным в щелочном диапазоне титрования.

Контроль жидкой фазы осуществляли методом динамического светорассеяния. DLS-эксперименты проводят при 25°C на приборе Malvern Nano ZS ($\lambda = 633$ нм, рабочая мощность 4 мВт) при $\Theta = 173^\circ$.

Морфологию твердых примесей и их химический состав изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) Hitachi TM3030 в сочетании с прибором для анализа энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDS) Quantax 70.

Концентрацию и размер твердых частиц в пробах воды измеряли счетчиком частиц SLS-1100 (Particle Measuring Systems Inc.). Прибор обеспечивает измерение концентрации взвешенных твердых частиц в диапазоне размеров от 100 нм до 1 мм.

Элементный анализ проб водных растворов выполняли на приборе iCAP 6300 Duo (Thermo Scientific).

Рентгено-дифракционный анализ проводился на дифрактометре Bruker D8 Advance (Cu KD; Ni-фильтр; детектор LYNXEYE). Идентификация фаз проводилась с использованием базы данных Объединенного комитета по стандартам порошковой дифракции (JCPDS), а относительное фазовое содержание оценивалось с помощью программного обеспечения Topaz R (Bruker AXS).

Микроскопическое исследование кристаллов проводили на сканирующем электронном микроскопе Hitachi модель TM-3030, флуоресцентные образцы исследовали на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе с возможностью мультифотонного возбуждения ZEISS LSM 710 NLO (Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН).

Исследования по цитотоксичности были проведены в Институте биоорганической химии им. академиков Шемякина М.М. и Овчинникова Ю.А. РАН. Эксперименты по поглощению клетками фибробластов VJ-5ta гидроксиапатита в присутствии флуоресцентного бисфосфоната **256** были проведены в Институте биологии гена РАН (ИБГ РАН), флуоресцентная визуализация процесса проводилась в Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН.

Материалы: 2,2'-азобисизобутиронитрил, акриловая кислота, аллилсульфонат натрия, аллиламин, ацетонитрил, аммиак (25 масс. % водный р-р), ацетон, бром, гексаметилендиамин, диметилформаид, *N,N*-диметиламиноэтанол, изопропанол, изобутанол, 1,8-нафталевый ангидрид, аммоний надсерноокислый, калий надсерноокислый, натрия гидроксид, метанол, метакриловая кислота, малеиновый ангидрид, металлический натрий, морфолин, пероксид водорода (57%), пероксид бензоила, сульфат железа (II) гексагидрат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) флуоресцеин, этилендиамин, этанол, этилцеллозольв были поставлены фирмами Aldrich, Merck, Alfa Aesar, ВЕКТОН, АО «ЭКОС-1».

Использовались мембраны для микрофльтрации: Millipore Nylon filters (размер пор 0,045 мкм) и Whatman in organic membrane filter Anotop 10 Plus (0,020 мкм). Для приготовления рассолов использовали кристаллогидраты следующих солей квалификации ч.д.а.: хлорид кальция – CaCl_2 ; хлорид натрия – NaCl ; гидрокарбонат натрия – NaHCO_3 ; сульфат натрия – Na_2SO_4 (ВЕКТОН). Для всех экспериментов использовалась деионизованная или дистиллированная вода.

5.1. Синтез соединений к разделу 2.1

1,8-нафталевый ангидрид (1) очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке, используя в качестве элюента этилацетат-гексан в соотношении 1:4 в первой фракции, а в дальнейшем с добавлением 5%-го чистого этилацетата в элюент для создания градиентного элюирования.

Получение 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида (2)

Метод 1. В круглодонную колбу помещали ангидрид 1,8-нафталевой кислоты 30,1 г (0,14 моль), растворяли при нагревании в водном растворе NaOH (18,2 г NaOH в 0,5 л H_2O дист.), затем полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, приливали 105 мл раствора гипохлорита натрия с содержанием активного хлора 145 г/л. После этого при охлаждении на водяной бане медленно, по каплям, добавляли 70 мл 15%-го раствора

HCl, поддерживая значение pH на уровне 7,5-6. Реакционную массу подкисляли концентрированной соляной кислотой до значения pH ~ 3-4 (по лакмусу), отфильтровывали выделившийся осадок и промывали его на фильтре 5%-ным раствором Na₂CO₃, затем дистиллированной водой до нейтрального значения pH. Полученный осадок перекристаллизовывали из 210 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 25,7 г (73%). T_{пл.} = 208-209°C, лит. данные 209-211°C [336].

Спектр ¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-*d*₆, 27°C, δ / м. д., J / Гц): 8,05-8,01 (дд, 1H, H(6), ³J₁=7,31, ³J₂=8,58), 8,06-8,08 (д, 1H, H(3), ³J=7,63), 8,43-8,45 (д, 1H, H(2), ³J=7,63), 8,58-8,66 (дд, 2H, H(5), H(7), ³J₁=7,31, ³J₂=8,58).

Метод 2. Растворы реагентов **А** и **Б**. Раствор **А** содержит: 0,05 М раствор динатриевой соли нафталин-1,8-дикарбоновой кислоты (**2**) в количестве 200 мл и раствор NaOCl с концентрацией 145 г Cl/л в количестве 7,89 мл. Раствор **Б** содержит: 3,5%-ый водный раствор HCl в количестве 20 мл. Растворы переливали в соответствующие емкости «**А**» и «**Б**» и подключали к трубкам забора растворов микрореактора. На микрожидкостной реактор устанавливали Т-образный смеситель и змеевик 860 мм, с внутренним диаметром канала 1 мм. Нагрев проходил равномерно по всей длине реактора и змеевика. Затем включали насосы микрореактора, и раствор поступал в дозирующие шприцы. С помощью программного обеспечения компьютера устанавливали скорости потока растворов реагентов **А** и **Б**, составляющие соотношение 8:1 соответственно. Далее устанавливали скорости потоков каждого реагента, попадающего в смеситель, с учетом соотношения реагентов. Проведение реакции начинали со скоростями потока **А** = 1,2 мл/мин; **Б** = 0,06 мл/мин, и температуре 25°C. Далее изменяли температуру. Каждую пробу собирали через каждые 6 мл раствора, пройденного через микрожидкостный реактор (объем 6 мл является мертвым объемом). Затем варьировали скорости потока реагентов, соблюдая стандартное соотношение 8:1 и температуру реакции от 25 до 80°C. Объем каждой пробы – 2 мл. Все пробы подкисляли до значения pH=3. Продукт **2** отфильтровывали, промывали водой и сушили при температуре 150°C в течение 4 часов. Затем для каждой пробы проводили ВЭЖХ анализ по ранее разработанной методике.

Получение 4-хлор-N-аллил-1,8-нафталимида (3)

Метод 1. 4-хлор-1,8-нафталеновый ангидрид (2) в количестве 16,8 г (0,072 моль) суспендировали в 320 мл этанола, к полученной суспензии добавляли 7 мл (0,094 моль) аллиламина. Реакционную массу нагревали до 78°C и выдерживали при этой температуре 2 часа. Затем охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок, который перекристаллизовывали из метанола. Выход 14,3 г (73%), $T_{пл.} = 115-116^{\circ}\text{C}$ [337], $T_{пл.} = 115-116^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 22,1°C, δ / м. д., J / Гц): 4,64 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5,3$), 5,08-5,21 (м, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,87-5,99 (м, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7,99 (дд, 1H, H (6), $J_1=7,9$, $J_2=7,9$), 8,20 (д, 1H, H(3), $J=7,95$), 8,31 (д, 1H, H(2), $J=7,95$), 8,54 (м, 2H, H(5), H(7)).

Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 315; найдено 316,1 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): C, 56,96; H, 3,24; N, 4,44. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$. Вычислено (%): C, 56,99; H, 3,19; N, 4,43.

Метод 2. 0,1 г (0,429 ммоль) ангидрида 4-хлор-1,8-нафталево́й кислоты (2) растворяли в 100 г этанола при перемешивании с получением раствора **А**, с концентрацией 1 мг/мл. Раствор **Б** готовили смешением аллиламина в соответствующем избытке по отношению к мольной концентрации реагента (2) в 100 граммах этанола. Растворы переливали в соответствующие емкости «**А**» и «**Б**» и подключали к трубкам забора растворов микрореактора. На микрожидкостный реактор устанавливали Т-образный смеситель и змеевик 860 мм с внутренним диаметром канала 1 мм. Объем реакционной зоны составляет 3 мл. Нагрев проходил равномерно по всей длине реактора и змеевика. Затем включали насосы микрореактора, и раствор поступал в дозирующие шприцы. С помощью программного обеспечения компьютера устанавливали скорости потока растворов реагентов **А** и **Б** в соотношении 1:1 соответственно. Далее устанавливали скорости потоков каждого реагента, попадающего в смеситель, с учетом соотношения реагентов. Подбор оптимального избытка аллиламина в реакционной массе проводили со скоростями потока **А** = 0,25 мл/мин; **Б** = 0,25 мл/мин и температуре 70°C. Каждую пробу собирали через каждые 3 мл раствора, пройденного через микрожидкостный реактор (объем 3 мл является мертвым объемом). Из каждого полученного образца упаривали растворитель на роторном испарителе. Далее реакционную массу анализировали методом ВЭЖХ-УФ по ранее подготовленной методике для анализа 4-хлор-1,8-аллилнафталимида (3). После подбора оптимального избытка аллиламина проводили дальнейшую оптимизацию скоростей потока реагентов и

температуры. В ходе оптимизации скорости потоков реагентов варьировали от 0,1 мл/мин до 1 мл/мин. Температуру варьировали от 25°C до 78°C.

Получение 4-метокси-N-аллил-1,8-нафталимида (4)

4-хлор-N-аллил-1,8-нафталимид 8 г (0,03 моль) суспендировали в 70 мл метанола, при комнатной температуре, к полученной суспензии медленно приливали свежеприготовленный раствор метилата натрия 17,3 г (0,32 моль) в 40 мл метанола, нагревали до кипения и выдерживали при кипении 4-5 часов. Затем охлаждали реакцию массу, отфильтровывали осадок, промывали его водой и перекристаллизовывали из метанола. Выход 6,1 г (77%). $T_{пл}=120-122^{\circ}\text{C}$, лит. данные $T_{пл}=119-120^{\circ}\text{C}$ [337]. Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, 22,1°C, δ / м. д., J / Гц): 4.13 (с, 3H, OMe), 4.64 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5.1$), 5.06-5.19 (м, 2H, $-\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.85-6.00 (м, 1H, $-\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.33 (д, 1H, H(3) $J=8.6$), 7.82 (дд, 1H, H(6), $J_1=7.6$, $J_2=8.3$), 8.41-8.59 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 267.3; найдено 268.1 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): C, 71.92; H, 4.93; N, 5.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24.

Получение 2-аллил-6-(2-этоксиэтокси)-1H-бенз [de]изохинолин-1,3 (2H)-диона (5)

Метод 1. В круглодонную колбу помещали 4-хлор-1,8-аллилнафталимид (3) в количестве 2 г (7,3 ммоль), 10 г K_2CO_3 , 10 г 2-этоксиэтанола и добавляли растворитель ДМФА или этилцеллозольв в количестве 40 г. Реакционную смесь кипятили при температуре 135°C в течение 12 часов. Далее реакцию массу упаривали от избыточного количества 2-этоксиэтанола. Полученное сырое вещество растворяли в воде и экстрагировали хлористым метиленом 5x25мл. Органическую фракцию собирали и упаривали. После упаривания получали сырой продукт массой 2,17 г. Полученное вещество желтого цвета очищали методом флеш-хроматографии на сухой колонке.

$R_f = 0,57$ (элюент этилацетат : гексан 1:2) $T_{пл.} = 104-105^{\circ}\text{C}$. Выход: 1,6 г, 71%.

^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, 22,1°C, δ / м. д., J / Гц): 1,21-1,16 (м, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,63-3,58 (м, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,92-3,90 (м, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,47-4,44 (м, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,74 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5,3$), 5,12-5,25 (м, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,87-6,01 (м, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7,25 (д, 1H, H(3), $^3J=8,4$), 7,74 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=8,3$, $^3J_1=7,4$), 8,35-8,46 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)).

Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , 25,6°C, δ / м. д., J / Гц): 15,2; 44,1; 66,5; 69,7; 117,3; 122,07; 122,79; 128,31; 128,81; 129,04; 129,79; 130,98; 131,36; 131,58; 132,4; 132,54; 132,87; 162,78; 162,85; 176,14.

Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 325,4; найдено 326,5 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): С, 71,01; Н, 5,92; N, 4,27. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено (%): С, 70,14; Н, 5,89; N, 4,31.

Метод 2. Для проведения синтеза готовили два раствора. Раствор **А**, содержит 4-хлор-1,8-аллилнафталимид (**3**) с концентрацией 1 мг/мл (0,0036 ммоль/мл) в соответствующем растворителе (2-этоксиэтаноле или ДМФА). Раствор **Б** готовили смешением 2-этоксиэтанолата натрия в соответствующем избытке по отношению к мольной концентрации реагента **10** в соответствующем растворителе (2-этоксиэтаноле или ДМФА). Далее, в ходе оптимизации реакции эквивалентное по молям количество 2-этилэтанолата натрия в растворе **Б** увеличивали для построения зависимости конверсии исходного соединения **3** от избыточной концентрации 2-этилэтанолата натрия в реакционной массе. Последовательность синтеза выглядит следующим образом: растворы забирали из емкостей шприцевыми насосами по 10 мл. Далее шприцевые насосы начинали работать в режиме дозирования реагентов. Скорости потоков растворов **А** и **Б** равны. Реагенты подовали в стальной Т-образный смеситель и далее поступали в реакционную колонну объемом 3 мл. Температуру синтеза задали с шагом 10°C в пределах от 80°C до температуры кипения растворителя. На выходе реакционную массу собирали в соответствующие номеру эксперимента пробирки по 1 мл. Каждую пробу нейтрализовали 10%-ным раствором HCl . Из каждой пробирки растворитель упаривали в вакууме. Затем полученные пробы анализировали методом ВЭЖХ-УФ по подготовленной ранее методике анализа соединения **5**. После успешной оптимизации синтеза и подбора оптимальных условий синтезировали образец 300 мг, растворитель упаривали, промывали водой, а продукт очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке.

Получение N-аллил-4-морфолин-1,8-нафталимида (**6**)

4-морфолин-1,8-нафталевый ангидрид 10 г (0,035 моль) суспендировали в 160 мл этилового спирта, при комнатной температуре, приливали 0,088 моль аллиламина (6,63 мл пл. = 0,761 г/мл), нагревали до 50°C, при этом наблюдалось растворение осадка исходного ангидрида. Выдерживали при этой температуре ~3 часа, охлаждали, отфильтровывали осадок, промывали холодным этанолом и высушивали при комнатной

температуре. Выход 9,9 г (87%). $T_{пл} = 159-162^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , $22,1^{\circ}\text{C}$, $\delta / \text{м. д.}, J / \text{Гц}$): 3.19-3.26 (м, 4Н, N-(CH_2) $_2$), 3.86-3.97 (м, 4Н, O-(CH_2) $_2$), 4.65 (д, 2Н, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=5.1$), 5.05-5.17 (м, 2Н, $-\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.88-5.98 (м, 1Н, $-\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.37 (д, 1Н, Н(3), $J=8.3$), 7.83 (дд, 1Н, Н(6), $J_1=7.6$, $J_2=7.9$), 8.42 (д, 1Н, Н(7), $J=7.9$), 8.48-8.52 (м, 2Н, Н(2), Н(5)). Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , $23,1^{\circ}\text{C}$, $\delta / \text{м. д.}$): 40.3, 41.5, 53.0, 66.2, 115.1, 115.7, 116.1, 122.5, 125.3, 126.1, 129.2, 130.7, 132.3, 132.9, 155.5, 160.6, 162.7, 163.2. Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 322.3; найдено 323.1 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%):С, 70.81; Н, 5.61; N, 8.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено (%):С, 70.79; Н, 5.63; N, 8.69.

Получение 2-аллил-6-гидразинил-1Н-бензо [*de*] изохинолин-1,3 (2Н)-диона (7)

Смесь 2-аллил-6-хлор-1Н-бензо [*de*] изохинолин-1,3 (2Н)-диона (2) (5 г; 0,0184 моль) растворяли в 50 мл монометилового эфира этиленгликоля при 80°C при перемешивании. После этого по каплям добавляли 7,4 мл гидразингидрата, растворенного в 60 мл монометилового эфира этиленгликоля. Реакционную смесь перемешивали при 124°C в течение 3 часов. Затем продукт отфильтровывали и сушили, выход 75% (3,7 г). Температура плавления продукта составляет $234-239^{\circ}\text{C}$ Лит $T_{пл}=242-245^{\circ}\text{C}$ [338]. ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , $19,1^{\circ}\text{C}$, $\delta / \text{м. д.}, J / \text{Гц}$): 4.63-4.69 (д, 2Н, $J=5.1$), 4.69 (с, 1Н), 5.08-5.12 (м, 2Н), 5.88-5.99 (м, 1Н), 7.25-7.28 (д, 1Н, $J=8.7$), 7.62-7.68 (м, 1Н), 8.29-8.32 (д, 1Н, $J=8.7$), 8.41-8.44 (д, 1Н, $J=7.3$), 8.62-8.64 (д, 1Н, $J=8.4$), 9.15 (с, 1Н). ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , $19,3^{\circ}\text{C}$, $\delta / \text{м. д.}, J / \text{Гц}$): 43.5, 105.5, 108.0, 117.3, 125.3, 126.3, 128.4, 129.5, 131.8, 131.9, 132.1, 134.2, 134.4, 134.6, 135.3.

Получение 2-аллил-6-(2- (бис (2-аминоэтил) амино) этиламино)-1Н-бензо [*de*] изохинолин-1,3 (2Н)-диона (8)

Соединение 3 (1,27 г, 4 ммоль) суспендировали в 6 мл ТРЕН-амина. Реакционную смесь перемешивали 5 дней при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли насыщенный (NaCl) водный солевой раствор (30 мл), и продукт экстрагировали хлороформом (4×50 мл). Органические слои объединяли, растворитель удаляли на роторном испарителе. Процедуру экстракции повторяли для удаления следов амина. Органические фракции сушили над безводным Na_2CO_3 , а затем растворитель удаляли на роторном испарителе. Получен красно-оранжевый порошок (1,38 г, 3,6 ммоль, 91%). $T_{пл}$. $85-87^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C , $\delta / \text{м. д.}, J / \text{Гц}$): $\delta = 2.52$ (уш.с, 4Н) 2.60 (уш.с, 4Н), 2,77 (т, 2Н, $J=6.6$), 3.44 (т, 2Н, $J=6.6$), 4.61 (д, 2Н, $J=5.0$), 5.07-5.10 (м, 2Н), 5.97-5.87

(м, 1H), 6.78 (д, 1H, $J=8.4$), 7.67 (дд, 1H, $J=7.5$, $J=8.3$), 8.25 (д, 1H, $J=8.4$), 8.42 (д, 1H, $J=7.5$), 8.69 (д, 1H, $J=8.3$) ^{13}C ЯМР (150,9 МГц, ДМСО- d_6 , 25°C, δ / м. д., J / Гц): $\delta = 40.5$, 41.8, 41.9, 52.6, 57.5, 104.4, 107.9, 116.5, 120.7, 122.2, 124.8, 129.2, 130.0, 131.2, 133.8, 134.8, 151.3, 163.1, 163.9. Масс-спектр высокого разрешения (HRMS-ES) для М; (CH_2Cl_2). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$: $m/z = 382.2243$ [МН] $^+$; Найдено: 382,2266 [МН] $^+$.

Получение N-замещенных 4-хлор-1,8-нафталимидов (9, 9а, 10)

Метод 1. Общая методика синтеза. В круглодонную колбу помещали амин (этилендиамин, гексаметилендиамин, трет-бутил (2-аминоэтил)карбамата) в количестве 9,31 ммоль, 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида в количестве 7,76 ммоль и этанол в количестве 50 мл. Реакционную массу перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Затем твердый осадок отфильтровывали, а полученный маточный раствор упаривали в вакууме. Полученный коричневый порошок очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке.

2-(2-Аминоэтил)-6-хлор-1H-бензо [*de*]изохинолин-1,3 (2H)-дион (9)

$R_f = 0,11$ (элюент этилацетат). Выход 71%. $T_{\text{пл.}} = 149-152^\circ\text{C}$ [339], $T_{\text{пл.}} = 150-152^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м. д., J / Гц): 2,77-2,86 (м, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 4,00-4,10 (м, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 7,94-8,03 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7,81$, $^3J_2=8,53$), 8,06-8,08 (д, 1H, H(3), $^3J=7,63$), 8,35-8,38 (д, 1H, H(2)), $^3J=7,83$), 8,54-8,62 (дд, 2H, H(5), H(7), $^3J_1=7,34$, $^3J_2=8,08$).

2-(6-Аминогексил)-6-хлор-1H-бензо [*de*]изохинолин-1,3 (2H)-дион (10)

$R_f = 0,19$ (элюент этилацетат), Выход 65%. $T_{\text{пл.}} = 70-73^\circ\text{C}$ [340], $T_{\text{пл.}} = 69-71^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м. д., J / Гц): 1,18-1,42 (м, 8H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,86-3,10 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 4,02-4,09 (м, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,94-8,03 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7,81$, $^3J_2=8,53$), 8,03-8,11 (д, 1H, H(3), $^3J=7,87$), 8,38-8,42 (д, 1H, H(2)), $^3J=7,87$), 8,53-8,62 (дд, 2H, H(5), H(7), $^3J_1=7,34$, $^3J_2=8,07$).

Получение N-замещенных 4-(2-этоксиэтил)-1,8-нафталимидов (11, 12)

Метод 1. Общая методика синтеза. В круглодонную колбу помещали N-замещенный 4-хлор-1,8-нафталимид (3,6 ммоль), 5 г K_2CO_3 , 5 г 2-этоксиэтанола и добавляли растворитель ДМФА или этилцеллозольв в количестве 20 г. Реакционную смесь кипятили при температуре 135°C в течение 12 часов. Далее реакционную массу упаривали от избыточного количества 2-этоксиэтанола. К полученной смеси сырого

вещества добавляли воду. Выпавший осадок продукта отфильтровывали. Полученное вещество очищали методом флеш-хроматографии на сухой колонке.

2-(2-Аминоэтил)-6-(2-этоксиэтил)-1Н-бензо [*de*] изохинолин-1,3 (2Н)-дион (**11**)

Продукт в виде коричневого густого масла. $R_f = 0,23$ (элюент этилацетат). Выход 63%. $T_{пл.} = 120-123^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C , δ / м. д., J / Гц): 1,21-1,16 (м, 3Н, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,05 (т, 2Н, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $^3J_{\text{H}}=6,5$), 3,63-3,58 (м, 2Н, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,95-4,11 (м, 4Н, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,20 (м, 2Н, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 7,32 (д, 1Н, H(3), $^3J=8,4$), 7,81 (дд, 1Н, H(6), $^3J_1=8,3$, $^3J_1=7,4$), 8,37-8,48 (м, 3Н, H(2), H(5), H(7)).

Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , $25,6^\circ\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 15,2; 37,8; 54,6; 66,5; 69,7; 69,9; 117,3; 122,0; 122,8; 128,3; 128,8; 129,0; 129,8; 130,9; 131,3; 131,5; 132,4; 132,5; 132,8; 162,7; 162,8; 176,1.

Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 328,4; найдено 329,6 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): С, 65,71; Н, 6,23; N, 8,93. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 65,84; Н, 6,14; N, 8,53.

2-(6-Аминогексил)-6-(2-этоксиэтил)-1Н-бензо [*de*] изохинолин-1,3 (2Н)-дион (**12**)

Светло-коричневые кристаллы, плохо растворимые в органических растворителях. $R_f = 0,31$ (элюент этилацетат), $T_{пл.} = 140-143^\circ\text{C}$. Выход 52%.

Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C , δ / м. д., J / Гц): 1,21-1,16 (м, 3Н, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,66-1,36 (м, 6Н, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2,77 (т, 2Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $^3J_{\text{H}}=6,5$), 3,64-3,57 (м, 2Н, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,96-4,13 (м, 4Н, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,20-4,23 (м, 2Н, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 7,33 (д, 1Н, H(3), $^3J=8,4$), 7,82 (дд, 1Н, H(6), $^3J_1=8,3$, $^3J_1=7,4$), 8,38-8,49 (м, 3Н, H(2), H(5), H(7)).

Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , $25,6^\circ\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 15,2; 26,4; 30,2; 30,7; 40,5; 42,8; 54,6; 66,5; 69,7; 69,9; 117,3; 122,0; 122,8; 128,3; 128,8; 129,0; 129,8; 130,9; 131,3; 131,5; 132,4; 132,5; 132,8; 162,7; 162,8; 176,1.

Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 384,5; найдено 385,7 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): С, 69,11; Н, 7,46; N, 7,32. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 68,73; Н, 7,34; N, 7,29.

Метод 2. Общая методика синтеза. Для проведения синтеза готовили два раствора. Раствор А содержит N-замещенный 4-хлор-1,8-нафталимид с концентрацией 1 мг/мл в ДМФА (или этилцеллозольве). Раствор Б готовили смешением 2-этоксиэтилата натрия в 20 кратном избытке по отношению к мольной концентрации реагента А в ДМФА (или этилцеллозольве). Последовательность синтеза выглядела следующим образом:

растворы отбирали из емкостей шприцевыми насосами по 10 мл. Далее шприцевые насосы начинали работать в режиме дозирования реагентов. Скорости потоков растворов **A** и **B** равны. Реагенты подавались в стальной T-образный смеситель и далее поступали в реакционную колонну объемом 3 мл. Температуру синтеза задавали с шагом 10°C в пределах от 80°C до температуры кипения растворителя. На выходе реакционную массу собирали в соответствующие номеру эксперимента пробирки по 1 мл. Каждую пробу нейтрализовали 10%-ным раствором HCl. Из каждой пробирки растворитель упаривали в вакууме. Затем полученные пробы анализировали методом ВЭЖХ-УФ по подготовленной ранее методике анализа исходного соединения **11**, **12**. Для соединения **12** синтез проводился при скоростях потока 0,1 мл/мин и температуре 155°C с 20 кратным избытком 2-этилэтоксилата натрия. Далее полученные в микрореакторе образцы подкисляли 10%-ным раствором HCl, растворитель упаривали, промывали водой, а продукт очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке для установления конверсии соединения.

Получение 4-морфолин-1,8-нафталевого ангидрида (**13**)

Метод 1. 4-Хлорзамещенный ангидрид 1,8-нафталевой кислоты (**2**) (0,04 моль) и морфолин (0,08 моль) кипятили в диметилформамиде в течение 8 часов. После охлаждения выпавшие кристаллы бордового цвета отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,2-дихлорэтана. Получали оранжевые кристаллы 4-морфолин-1,8-нафталевого ангидрида с выходом 78%. Для получения хроматографически чистого образца кристаллы очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке (элюент этилацетат:гексан 1:2, режим элюирования градиентный).

$R_f = 0,36$ (элюент этилацетат : гексан 1:3). $T_{пл.} = 226-229^\circ\text{C}$ [342], $T_{пл.} = 228-229^\circ\text{C}$.

Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 25,1°C, δ / м. д., J / Гц): 3,19-3,26 (м, 4H, N-(CH₂)₂), 3,83-3,91 (м, 4H, O-(CH₂)₂), 7,35 (д, 1H, H(3), $^3J=8,3$), 7,78 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7,6$, $^3J_2=7,9$), 8,41 (д, 1H, H(7), $^3J=7,9$), 8,42-8,51 (м, 2H, H(2), H(5)).

Метод 2. 0,1 г (0,429 ммоль) ангидрида 4-Cl-1,8-нафталевой кислоты (**2**) растворяли в 100 г ДМФА при перемешивании с получением раствора **A**, с концентрацией 1 мг/мл. Раствор **B** готовили смешением морфолина в соответствующем избытке по отношению к мольной концентрации реагента **2** в 100 граммах ДМФА. Растворы переливали в соответствующие емкости «**A**» и «**B**» и подключали к трубкам забора растворов микрореактора. На микрожидкостный реактор устанавливали T-образный

смеситель и змеевик 860 мм с внутренним диаметром канала 1 мм. Объем реакционной зоны составлял 3 мл. Нагрев проходил равномерно по всей длине реактора и змеевика. Затем включали насосы микрореактора, и раствор поступал в дозирующие шприцы. С помощью программного обеспечения компьютера устанавливали скорости потока растворов реагентов **А** и **Б**, в соотношении 1:1 соответственно. Далее устанавливали скорости потоков каждого реагента, попадающего в смеситель, с учетом соотношения реагентов. Подбор оптимального избытка морфолина в реакционной массе проводили со скоростями потока **А** = 0,25 мл/мин; **Б** = 0,25 мл/мин, и температуре 135°C. Каждую пробу собирали через каждые 3 мл раствора, пройденного через микрожидкостный реактор (объем 3 мл является мертвым объемом). Из каждого полученного образца упаривали растворитель на роторном испарителе. Далее реакционную массу анализировали методом ВЭЖХ-УФ по ранее подготовленной методике для анализа ангидрида 4-морфолин-1,8-нафталевой кислоты (**7**). После подбора оптимального избытка морфолина проводили дальнейшую оптимизацию скоростей потока реагентов и температуры. В ходе оптимизации скорости потоков реагентов варьировали от 0,1 мл/мин до 1 мл/мин. Температуру варьировали от 80°C до 155°C. Полученный при оптимальных условиях ангидрид 4-морфолин-1,8-нафталевой кислоты (**7**) выделяли методом флэш-хроматографии на сухой колонке.

Синтез N-замещенных-4-морфолин-1,8-нафталимидов (**14**, **15**)

Метод 1. Общая методика. Соответствующий диамин (этилендиамин, гексаметилендиамин) (0,071 моль) растворяли в 50 мл этанола, к полученному раствору добавляли 1,5 г (0,0053 моль) 4-морфолин-1,8-нафталевого ангидрида. Полученную реакционную массу нагревали при перемешивании до 70°C и выдерживали при этой температуре в течение 12 часов. Затем горячую реакционную массу отфильтровывали от не растворившегося твердого остатка, полученный маточный раствор упаривали в вакууме. Полученный твердый остаток очищали перекристаллизацией из этанола.

4-Морфолин-N-(2-этиламино)-1,8-нафталимид (**14**)

Выход 72%, $T_{пл.} = 119-121^{\circ}C$. 1H ЯМР: (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27,2°C, δ / м. д., J / Гц): 3,07 (т, 2H, N-CH₂-CH₂-NH₂, $^3J_1=6,4$), 3,25-3,37 (м, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 3,94-4,10 (м, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 4,20 (м, 2H, N-CH₂-CH₂-NH₂), 7,25 (д, 1H, H(3), $^3J_1=8,1$), 7,78 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7,9$, $^3J_2=7,8$), 8,42-8,54 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Соответствует [343].

2-(3-Аминопропил)-6-морфолино-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (**15**)

Выход 69%. $T_{пл.} = 142-144\text{ }^{\circ}\text{C}$ [344], $T_{пл.} = 139-143\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР: (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27,2 $^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1.95 (т, 2Н, CH_2 , $^3J = 6.7$), 2.80 (т, 2Н, CH_2 , $^3J = 6.7$), 3.23- 3.27 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 3,95-4,10 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 4.26 (т, 2Н, N- CH_2 - CH_2 , $^3J = 6.6$), 7,26 (д, 1Н, H(3), $^3J_{I=8,1}$), 7,77 (дд, 1Н, H(6), $^3J_{I=7,9}$, $^3J_{2=7,8}$), 8,42-8,54 (м, 3Н, H(2), H(5), H(7)).

2-(4-Аминобутил)-6-морфолино-1Н-бензо[de]изохинолин-1,3(2Н)-дион (**16**)

Выход 67%. $T_{пл.} = 133-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ [345], $T_{пл.} = 129-131\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР: (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27,2 $^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1.54-1.58 (м, 2Н, CH_2), 1.78- 1.82 (м, 2Н, CH_2), 2.82 (т, 2Н, CH_2 , $^3J = 6.7$), 3.24- 3.27 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 3,95-4,09 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 4.26 (т, 2Н, N- CH_2 - CH_2 , $^3J = 6.6$), 7,26 (д, 1Н, H(3), $^3J_{I=8,1}$), 7,78 (дд, 1Н, H(6), $^3J_{I=7,9}$, $^3J_{2=7,8}$), 8,42-8,54 (м, 3Н, H(2), H(5), H(7)).

2-(6-Аминогексил)-6-морфолин-1Н-бензо [de] изохинолин-1,3 (2Н)-дион (**17**)

Выход 67%. $T_{пл.} = 118-119\text{ }^{\circ}\text{C}$ [345], $T_{пл.} = 117-119\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР 400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27,2 $^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1,66-1,36 (м, 6Н, CH_2 - CH_2 - CH_2), 1,68-1,83 (м, 2Н, NH_2 - CH_2 - CH_2 -), 2,63-2,77 (м, 2Н, N- CH_2 - CH_2 -), 3,37-3,20 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 4,05-3,95 (м, 4Н, N- CH_2 - CH_2 -O), 4,21-4,16 (м, 2Н, N- CH_2 - CH_2 -), 7,25 (д, 1Н, H(3), $^3J_{I=8,2}$), 7,78 (дд, 1Н, H(6), $^3J_{I=7,8}$, $^3J_{2=7,9}$), 8,42-8,54 (м, 3Н, H(2), H(5), H(7)).

Метод 2. Общая методика. 0,1 грамм (0,35 ммоль) ангидрида 4-морфолин-1,8-нафталевой кислоты (**13**) растворяли в 100 г этанола при перемешивании с получением раствора **А**, с концентрацией 1 мг/мл. Раствор **Б** готовили смешением диамина в соответствующем избытке по отношению к мольной концентрации реагента **7** в 100 граммах этанола. Растворы переливали в соответствующие емкости «**А**» и «**Б**» и подключали к трубкам забора растворов микрореактора. На микрожидкостный реактор устанавливали Т-образный смеситель и змеевик 860 см, с внутренним диаметром канала 1 мм. Объем реакционной зоны составлял 3 мл. Нагрев проходил равномерно по всей длине реактора и змеевика. Затем включали насосы микрореактора, и раствор поступал в дозирующие шприцы. С помощью программного обеспечения компьютера устанавливали скорости потока растворов реагентов **А** и **Б** в соотношении 1:1 соответственно. Далее устанавливали скорости потоков каждого реагента, попадающего в смеситель, с учетом соотношения реагентов. Подбор оптимального избытка диамина в реакционной массе проводили со скоростями потока **А** = 0,25 мл/мин; **Б** = 0,25 мл/мин, и

температуре 70°C. Каждую пробу собирали через каждые 3 мл раствора, пройденного через микрожидкостный реактор (объем 3 мл является мертвым объемом). Из каждого полученного образца упаривали растворитель на роторном испарителе. Далее реакционную массу анализировали методом ВЭЖХ-УФ по ранее подготовленной методике для анализа N-замещенных-4-морфолин-1,8-нафталимидов (**14**, **15**). После подбора оптимального избытка амина проводили дальнейшую оптимизацию скоростей потока реагентов и температуры. В ходе оптимизации скорости потоков реагентов варьировали от 0,1 мл/мин до 1 мл/мин. Температуру варьировали от 25°C до 78°C. Полученные при оптимальных условиях соединения **14** и **15** выделяли методом перекристаллизации.

Получение 5-аллил-8,8,9-триметилбензо [de] пирроло [2,3-g] изохинолин-4,6 (5H, 8H)-диона (18)

Смесь 2-аллил-6-гидразинил-1H-бензо [de] изохинолин-1,3 (2H)-диона (**7**) (1,6 г; 5,98 ммоль) и 0,645 мл 3-метил-2-бутанона в 35 мл толуола кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч в присутствии следовых количеств TsOH • H₂O (п-толуолсульфоновой кислоты) в круглодонной колбе, снабженной насадкой Дина-Старка для удаления воды. Затем по каплям добавляли раствор 1,7 г TsOH • H₂O в 18 мл толуола. Смесь кипятили с обратным холодильником еще два часа в круглодонной колбе, оборудованной насадкой Дина-Старка. После охлаждения смесь промывали 5% NaOH, 5% HCl, а затем насыщенным водным раствором NaCl. Растворитель удаляли под вакуумом, полученное масло нагревали в присутствии 100 мл гексана. Слой гексана отделяли и удаляли в вакууме, получая желтый порошок, выход 36% (0,690 г). Т.пл. 170-177°C. ¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-d₆, 19,1°C, δ / м. д., J / Гц): 1.52 (с, 1H), 2.56 (с, 1H), 4.89-4.91 (д, 2H, J=5.67), 5.25-5.42 (м, 2H), 6.01-6.14 (м, 1H), 7.85-7.91 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8.69-8.71 (д, 1H, J=7.25 Гц), 8.96 (d, 1H, J=8.29 Гц). ¹³C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО-d₆, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 18.2, 24.3, 24.4, 44.0, 57.1, 112.6, 118.2, 119.4, 120.9, 125.7, 126.3, 127.5, 128.3, 130.7, 131.9 132.8, 153.3, 161.8, 162.7, 194.2.

Получение (E) -5-аллил-9-(4- (диметиламино) стирил)-8,8-диметилбензо [de] пирроло [2,3-g] изохинолин-4,6 (5H, 8H)-диона (19)

Соединение **16** (0,510 г; 1,6 ммоль) растворяли в 30 мл этанола, далее при перемешивании нагревали до кипения, а затем добавляли раствор, содержащий 4-

(диметиламино) бензальдегид (DMAВ) (0,199 г; 1,3 ммоль) и 0,179 г NaOH в 5 мл этанола. Смесь перемешивали при 85°C в течение 6 ч. Затем продукт отфильтровывали и сушили. Получен красный порошок с выходом 20% (0,118 г). $T_{\text{пл}} = 198-201^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-*d*6, 19,1°C, δ / м. д., J / Гц): 1.33 (с, 3H), 1.64 (с, 3H), 1.75 (с, 3H), 1.83 (с, 3H), 4.88-4.91 (м, 2H), 5.25-5.30 (м, 1H), 5.35-5.42 (м, 1H), 6.00-6.14 (м, 1H), 6.84-6.89 (д, 1H, $J=2.00$), 6.90-6.91 (д, 1H, $J=2.93$), 7.19-7.24 (д, 1H, $J=15.92$), 7.54-7.62 (м, 2H), 7.73-7.79 (д, 1H, $J=15.48$), 8.51-8.55 (м, 1H), 8.57-8.70 (м, 1H), 8.74 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО-*d*6, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 13.6, 23.4, 25.84, 29.9, 31.6, 42.4, 44.1, 57.5, 102.0, 112.8, 118.0, 118.4, 125.4, 126.4, 126.7, 127.1, 131.4, 131.8, 132.7, 133.1, 133.2, 133.7, 143.7, 144.7, 149.3, 151.6, 163.7, 164.6, 185.7. Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 449.2; найдено 450.3 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): C, 77.51; H, 6.09; N, 9.28. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 77.48; H, 6.05; N, 9.35.

Получение 5-аллил-9-((1E, 3E)-4-(4-(диметиламино) фенил) бута-1,3-диен-1-ил)-8,8-диметилбензо [*de*] пирроло [2,3-*g*] изохинолин-4,6 (5H, 8H)-диона (20)

К смеси соединений **16** (0,134 г; 0,42 ммоль) и (2E, 4E)-5-(4-(диметиламино) фенил) пента-2,4-диеналь (0,74 г; 0,42 ммоль) в 40 мл толуола добавляли по каплям 0,04 мл уксусной кислоты и 0,12 мл пиперидина. Реакционную массу нагревали до кипения и выдерживали при перемешивании 6 часов. После чего на роторном испарителе в вакууме концентрировали, полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH_2Cl_2 : EtOAc = 9 : 0,5). Получен красный порошок с выходом 35% (0,07г). $T_{\text{пл}} = 175-180^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-*d*6, 19,1°C, δ / м. д., J / Гц): 1.58 (с, 6H), 2.99(с, 6H), 4.50-4.51 (д, 2H, $J=5.69$), 5.22-5.39 (м, 2H), 5.99-6.12 (м, 1H), 6.65-6.73(м, 3H), 6.87-7.05(м, 2H), 7.43-7.47(д, 2H, $J=5.69$), 7.76-7.93 (м, 2H), 8.61 (с, 1H), 8.66-8.68 (д, 1H, $J=7.15$), 9.02-9.05(д, 1H, $J=9.35$). ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО-*d*6, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 24.4, 25.6, 30.9, 40.1, 40.3, 41.4, 43.6, 112.0, 112.2, 113.4, 117.1, 118.6, 119.0, 122.1, 123.9, 124.6, 125.1, 125.5, 125.8, 129.7, 129.8, 133.1, 133.4, 134.0, 134.3, 141.7, 148.6, 151.1, 162.7, 163.3, 191.1. Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 475.2; найдено 476.3 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): C, 78.32; H, 6.12; N, 8.85. $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 78.29; H, 6.15; N, 8.84.

Получение аллилфлуоресцеина (21а)

Флуоресцеин – 10 г (0,03 моль) суспендировали в 150 мл этилового спирта при комнатной температуре, приливали 0,075 моль аллиламина (5,65 мл пл.= 0,761 г/мл), нагревали до 65°C и выдерживали при этой температуре 4-6 часов, затем реакционную массу упаривали досуха и перекристаллизовывали остаток из ацетонитрила. Выход 11 г (98%). $T_{пл} = 198-210^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (*Примечание: штрихом обозначены сигналы относящиеся к протонам «бензольного ядра»*) (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 22,2°C, δ / м. д., J / Гц): 5.04 (д, 2Н, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=9.8$), 5.17 (д, 2Н, $-\text{CH}_2=\text{CH}$, $J=17.1$), 5.87 (м, 1Н, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.43-6.69 (м, 6Н, Н(1), Н(3), Н(4), Н(5), Н(6), Н(8)), 7.24 (д, 1Н, Н(3'), $J=7.63$), 7.62-7.79 (м, 2Н, Н(4'), Н(5')), 7.99 (д, 1Н, Н(6'), $J=7.6$). Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, ДМСО- d_6 , 23,0°C, δ / м. д.): 42.0, 102.3, 109.7, 113.8, 114.6, 115.5, 124.1, 125.3, 128.1, 129.2, 129.5, 129.8, 130.9, 133.2, 134.6, 138.1, 152.5, 157.4, 159.9, 161.91, 168.8. Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 371.4; найдено 372.3 $[\text{MH}]^+$. Найдено (%): С, 74.41; Н, 4.62; N, 3.76. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено (%): С, 74.38; Н, 4.61; N, 3.77.

Синтез эозина (21б)

Флуоресцеин – 10 г (0,03 моль) суспендировали в 170 мл этилового спирта, при комнатной температуре, затем по каплям при интенсивном перемешивании добавляли бром 9,3 мл (28,8 г, 0,18 моль), после чего реакционную массу перемешивали при 50°C в течение 2-х часов, охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок. Осадок на фильтре несколько раз промывали этанолом и высушивали на воздухе. Выход 18,1 г (93 %), $T_{пл} = 294-296^{\circ}\text{C}$ [346].

Получение аллилэозина (21в)

Эозин 10 г (0,015 моль) суспендировали в 100 мл этилового спирта, при комнатной температуре, приливали 0,039 моль аллиламина (2,89 мл пл. = 0,761 г/мл), нагревали до 65°C и выдерживали при этой температуре 4-6 часов, затем реакционную массу упаривали досуха и перекристаллизовывали остаток из ацетонитрила. Выход 10.5 г (97%). $T_{пл} = 284-286^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (*Примечание: штрихом обозначены сигналы, относящиеся к протонам «бензольного ядра»*) (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м. д., J / Гц): 5.06 (д, 2Н, $\text{CH}_2\text{-N}$, $J=9.9$), 5.19 (д, 2Н, $-\text{CH}_2=\text{CH}$, $J=17.0$), 5.91 (м, 1Н, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.90-7.05 (м, 2Н, Н(4), Н(5)), 7.22 (уш.с, 1Н, Н(6')), 7.57 (уш.с, 2Н, Н(4'), Н(5')), 8.06 (уш. с, 1Н, Н(3')). Масс-спектр (ИЭР), m/z : вычислено 686,9; найдено 687.7 $[\text{MH}]^+$. Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц,

ДМСО- d_6 , 24,5°C, δ / м. д.): 41.1, 93.9, 108. 5, 108.9, 109.5, 116. 8, 126.7, 127. 8, 129. 7, 130.0, 130.1, 131.4, 131.8, 131.9, 131.9, 133.4, 137.2, 154.8, 156.3, 157.6, 162.3, 169.7, 174.2. Найдено (%): С, 40.23; Н, 1.90; Br, 46.51; N, 2.02. $C_{23}H_{13}Br_4NO_4$. Вычислено (%):С, 40.21; Н, 1.91; Br, 46.53; N, 2.04.

4-Бромнафталевый ангидрид (6-бромбензо[de]изохромен-1,3-дион) (22)

Метод 1. 4-Бромаценафтен в количестве 12,46 г (0,053 моль) растворяли в 125 мл горячей уксусной кислоты. К перемешиваемому раствору при 65-70°C в течение 1 часа 10 минут прибавляли 78 г (0,262 моль) $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, поддерживая при этом температуру не выше 90°C. После прибавления всего бихромата натрия реакцию массу за 30 мин нагревали до кипения, кипятили 5,5 часов, а затем выливали в 0,75 л воды, при этом продукт выпадал в осадок. Охлажденную до комнатной температуры суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали разбавленной соляной кислотой, затем водой. Далее осадок суспендировали в 500 мл 10%-го раствора Na_2CO_3 и кипятили в течение 1 часа. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали от нерастворившегося осадка, который подвергали повторному кипячению в течение часа с 500 мл 10%-го раствора Na_2CO_3 . Осадок фильтровали, а фильтраты, полученные после 1-го и 2-го кипячения, объединяли и подкисляли концентрированной соляной кислотой, выделившийся осадок 4-бромнафталевой кислоты фильтровали, промывали водой, и для перевода в ангидрид, с одновременной очисткой от примесей, перекристаллизовывали из 85 мл уксусной кислоты. Выход 6,64 г (44%).

Метод 2. (адаптировано из [274]) 1,8-нафталевый ангидрид **1** в количестве 12 г (0,06 моль) растворяли при нагревании и интенсивном перемешивании в водном растворе КОН (16,8 г в 0,6 л H_2O дист.) и затем охлаждали полученный раствор до комнатной температуры. Затем медленно, по каплям, при постоянном перемешивании в течение 2-х часов добавляли 31 г брома (0,2 моль). Затем, после прибавления всего брома реакцию массу нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре 1,5-2 часа. После чего реакцию массу охлаждали, подкисляли концентрированной серной кислотой до значения рН ~ 1-2 (по лакмусу), отфильтровывали выделившийся осадок и промывали на фильтре 5% раствором Na_2CO_3 , затем дистиллированной водой до нейтрального рН промывных вод. Полученный осадок перекристаллизовывали из 170 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 11,8 г (71%). $T_{пл} = 218-220$ °С (из $AcOH$), [347]. $T_{пл} = 219-220$ °С. Спектр 1H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО- d_6 , 27°C, δ / м. д., J / Гц): 8.05 (дд, 1H

,H(6), $^3J_1=7.5$, $^3J_2=7.9$), 8.27(д, 1H, H(3), $^3J=7.5$), 8.37(д, 1H, H(2), $^3J=7.5$), 8.62 (дд, 2H, H(5), H(7), $^3J_1=7.5$, $^3J_2=7.9$).

5.2. Синтез соединений к разделам 2.2 и 2.3

Синтез 2-(N,N-диметиламино)этилмонофумарата

Малеиновый ангидрид в количестве 100 г (1,02 моль) растворяли при комнатной температуре в 250 мл ацетона, к полученному раствору медленно, по каплям, добавляли 102 мл N,N-димилэтанолamina (пл. 0,89 г/мл). Затем реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 6 часов, выпавший осадок фильтровали, промывали ацетоном и высушивали в вакууме. Выход: 177 г (93%) 2-(N,N-диметиламино)этилмонофумарат. $T_{пл} = 120-125^\circ\text{C}$ из MeCN, [348]. $T_{пл} = 90-130^\circ\text{C}$ из MeOH. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, D₂O, 25,6°C, δ / м.д., J / Гц): 2.94 (с, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.50-3.56 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 4.50-4.56 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 6.47 (д, 1H, $^3J=15.8$, $\text{CH}_a=\text{CH}_b$), 6.91 (д, 1H, $^3J=15.8$, $\text{CH}_a=\text{CH}_b$). Найдено (%): C, 46.82; H, 7.33; N, 6.81; O, 39.04 – C₈H₁₃NO₄H₂O. Вычислено (%): C, 51.33; H, 7.00; N, 7.48; O, 34.19.

Синтез биоразлагаемых сополимеров 2-(N,N-диметиламино)этилмонофумарата и акриловой кислоты (МАО)

МАО-1. Моноэфир фумаровой кислоты, 52 г (0,278 моль) растворяли в 144 мл дистиллированной воды, к полученному раствору добавляли 8 г (0,111 моль) акриловой кислоты и 4,73 г (0,021 моль) аммония надсерноокислого, нагревали до 85°C и проводили полимеризацию при этой температуре в течение 7-8 часов, затем охлаждали реакционную массу и выгружали продукт реакции, представляющий собой раствор полимерного ингибитора в воде.

МАО-2. Моноэфир фумаровой кислоты, 52 г (0,278 моль) растворяли в 144 мл дистиллированной воды, к полученному раствору добавляли 12 г (0,164 моль) акриловой кислоты и 5 г H₂O₂ (51%), нагревали до 85°C и проводили полимеризацию при этой температуре в течение 7-8 ч. По истечении времени отключали нагрев, охлаждали и выгружали продукт.

МАО-3. 52 г (0,278 моль) моноэфира фумаровой кислоты растворяли в 358 мл дистиллированной воды, к полученному раствору добавляли 12 г (0,164 моль) акриловой кислоты и H₂O₂ (5 г 57% раствора) – FeSO₄·7H₂O (200 мг), полимеризацию проводили при 85°C. По истечении 7-8 ч отключали нагрев, охлаждали и выгружали продукт.

МАО-4. Моноэфир фумаровой кислоты 52 г (0,278 моль) растворяли в 56 мл дистиллированной воды, к полученному раствору добавляли 9 г (0,125 моль) метакриловой кислоты и 4,73 г (0,021 моль) персульфата аммония, полимеризацию проводили при 85°C. По истечении 7-8 ч отключали нагрев, охлаждали и выгружали продукт.

Ингибирующую способность для **МАО-1-4** оценивали по протоколу NACE [219] в концентрациях ингибиторов 10-20 мг·дм⁻³ по отношению к карбонату и сульфату кальция. Оценку биоразлагаемости проводили согласно [258–262].

Результаты исследования ингибирующей эффективности и биоразлагаемости представлены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Исследование ингибирующей эффективности и биоразлагаемости полимерных ингибиторов МАО

Ингибитор (МАО)	M _w кДа	Эффективность ингибирования, %				Биоразлагаемость		
		Сульфат кальция	Карбонат кальция		ХПК, мгО ₂ /г преп.	БПК _{полн} , мгО ₂ /г	БПК _{полн} /ХПК, %	
			Концентрация ингибитора, мг·дм ⁻³					
		15	20	10	15	Концентрация ингибитора 100 мг·дм ⁻³		
1	3,61	67±2	90±3	50±2	84±2	1418	730	51,5
2	3,97	62±3	91±2	33±3	70±2	1520	805,6	53
3	4,56	65±2	90±1	53±2	85±3	1307	667	51
4	4,47	53±2	92±3	44±1	73±2	1480	830	56
РААС*	4,1	58±2	89±2	70±2	80±1	1816	96	5,3
* натриевая соль полиакриловой кислоты производства Shandong TaiHe Water Treatment Co.Ltd								

Синтез акриловых сополимеров (РАА)

РАА-1. В колбу загружали 10 г (0,14 моль) акриловой кислоты, инициатор радикальной полимеризации – персульфат аммония 0,1 г (0,44 ммоль) и водно-органическую смесь 90 г, содержащую 80 масс. % этанола, 20% воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1 час. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выход полимера 98%.

РАА-2. В колбу загружали метакриловую кислоту 30 г (моль), инициатор радикальной полимеризации – персульфат аммония 0,5 г (2,2 ммоль) и 70 г водно-органической смеси, содержащей 50 масс.% изопропилового спирта, остальное вода. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1,5 часа. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали аммиаком. Выход полимера 97%.

РАА-3. В колбу загружали 70 г водно-органической смеси, содержащей 70 масс. % изобутилового спирта и 30 масс. % воды, и при интенсивном перемешивании нагревали до 80°C, затем начинали параллельно дозировать 17 масс. % раствор инициатора радикальной полимеризации – персульфата калия и раствор, содержащий 10 г (0,14 моль) акриловой кислоты, 5 г (0,035 моль) аллилсульфоната натрия и 10 г воды. Дозирование производили одновременно в течение 1 часа. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора. Выход полимера 95%.

РАА-4. В колбу загружали 5 г (0,07 моль) акриловой кислоты и 5 г (0,043 моль) малеиновой кислоты, инициатор радикальной полимеризации – персульфат аммония 0,1 г (0,44 ммоль) и водно-органическую смесь 90 г, содержащую 80 масс. % этанола, 20% воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1 час. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выход полимера 96%.

РАА-5. В колбу загружали 70 г водно-органической смеси, содержащей 70 масс. % изобутилового спирта и 30 масс. % воды, и при интенсивном перемешивании нагревали до 80°C, затем начинали параллельно дозировать 17 масс. % раствор инициатора радикальной полимеризации – персульфата калия и раствор, содержащий 7 г (0,08 моль) акрилата аммония, 3 г (0,02 моль) фумарата аммония и 10 г воды. Дозирование производили одновременно в течение 1 часа. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора. Выход полимера 98%.

РАА-6. В колбу загружали 10 г (0,14 моль) акриловой кислоты, инициатор радикальной полимеризации – пероксид бензоила 0,4 г (1,65 ммоль) и водно-органическую смесь 90 г, содержащую 80 масс. % диметилформаида и 20% воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1 час. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выход полимера 92%.

РАА-7. В колбу загружали метакрилат натрия 30 г (0,28 моль), инициатор радикальной полимеризации – пероксид водорода 1 г 50 масс. % водного раствора (0,015 моль) и 70 г водно-органической смеси, содержащей 50 масс. % ацетонитрила, остальное вода. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1,5 часа. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали аммиаком. Выход полимера 96%.

РАА-8. В колбу загружали 10 г (0,12 моль) метакриловой кислоты, инициатор радикальной полимеризации – 2,2'-азобисизобутиронитрил 0,1 г (0,61 ммоль) и водно-органическую смесь 90 г, содержащую 80 масс. % изопропанола и 20% воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1 час. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выход полимера 91%.

Экспериментальные данные об ингибирующей способности полученных полимеров РАА-1-РАА-8 определяли по протоколу NACE (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Ингибирующая способность полиакрилатов по отношению к отложениям карбоната и сульфата кальция

Ингибитор	M _w кДа	Эффективность ингибирования			
		Сульфат кальция		Карбонат кальция	
		Концентрация ингибитора, мг·дм ⁻³			
		5	10	5	10
РАА-1	4,7	67±2	84±2	62±2	83±2
РАА-2	3,5	68±3	80±2	64±3	80±2
РАА-3	9,2	71±2	86±3	67±2	85±3
РАА-4	2,6	40±3	52±2	48±3	56±3
РАА-5	2,1	38±3	50±2	40±3	51±2
РАА-6	1,3	45±2	62±2	62±2	70±3
РАА-7	7,6	58±2	71±3	54±3	67±3
РАА-8	4,0	58±2	76±2	51±2	69±2
РААС*	4,1	42±2	58±2	61±2	70±2

* натриевая соль полиакриловой кислоты производства Shandong TaiHe Water Treatment Co.Ltd

Синтез полиакриловой кислоты с заданной молекулярной массой

Метод 1. В колбу загружали акриловую кислоту, инициатор радикальной полимеризации – персульфат аммония, регулятор молекулярной массы – гипофосфит натрия и воду с концентрациями реагентов, зависящими от требуемой молекулярной массы полимера (Таблица 2.2, Глава 2). Реакционную массу интенсивно перемешивали и нагревали до температуры кипения, выдерживали при кипении 1 час. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия. Выход полимера 98%.

Метод 2. Для проведения синтеза готовили 2 раствора с концентрациями реагентов, зависящими от требуемой молекулярной массы полимера (Таблица 2.2). Раствор **1**: смесь акриловой кислоты, аллилсульфоната натрия, персульфата аммония и воды. Раствор **2**: смесь гипофосфита натрия и воды. Растворы забирали шприцевыми насосами в микрореактор. Условия синтеза следующие: объем реакционной колонны микрореактора 3 мл, скорости потоков растворов реагентов **1** и **2** равны 0,25-2,00 мл/мин, температура синтеза 80°C. На выходе из реактора образцы собирали в колбу. Полученную

полиакриловую кислоту нейтрализовали 40%-ным раствором NaOH до pH=7. В образцах определяли массовую долю сухого остатка. Далее для каждого отдельно взятого образца определяли характеристическую вязкость с помощью капиллярного вискозиметра, а затем по уравнению Марка-Куна-Хаувинка-Сакурады вычисляли молекулярную массу полимера по ранее разработанной методике.

Синтез флуоресцентно-меченной полиакриловой кислоты в микрожидкостном реакторе

Для проведения синтеза готовили 2 раствора с концентрациями реагентов, зависящими от требуемой молекулярной массы полимера (Глава 2, Таблица 2.2). Раствор **1**: смесь акриловой кислоты, аллилсульфоната натрия, персульфата аммония, флуоресцентного маркера **11** и воды. Раствор **2**: смесь гипофосфита натрия и воды. Растворы забирали шприцевыми насосами в микрореактор. Условия синтеза следующие: объём реакционной колонны микрореактора 3 мл, скорости потоков растворов реагентов **1** и **2** равны 0,25 мл/мин (время пребывания в реакторе составляло 6 мин), температура синтеза 80°C. На выходе из реактора образцы собирали в колбу. Полученную полиакриловую кислоту нейтрализовали 40%-ным раствором NaOH до pH=7. В образцах определяли массовую долю сухого остатка. Далее для каждого отдельно взятого образца определяли характеристическую вязкость с помощью капиллярного вискозиметра, а затем по уравнению Марка-Куна-Хаувинка-Сакурады вычисляли молекулярную массу полимера по ранее разработанной методике.

Синтез флуоресцентных полимеров

Общая методика синтеза флуоресцентных полимеров PAA-F1 – PAA-F7

Приготовление полимеризационной смеси. В реакционный сосуд загружали 15 мл акриловой кислоты, в которой растворяли 0,15 г (1 масс. %) соответствующего флуоресцентного красителя (**4-6, 17, 18, 19, 21**), затем добавляли 40 мл дистиллированной воды и 1 г (0,005 моль) персульфата аммония, перемешивали до полного растворения инициатора, затем добавляли смесь растворителей: 25 мл ацетонитрила и 19 мл изопропанола, перемешивали 10-15 минут и сливали 60 мл полученной полимеризационной смеси.

Полимеризация. Оставшуюся в реакционном сосуде полимеризационную смесь нагревали до кипения, выдерживали до окончания экзотермического периода

(интенсивная конденсация растворителя в холодильнике), затем начинали непрерывное дозирование оставшегося объема смеси (60 мл) в течение 40-60 минут, далее выдерживали реакционную массу при кипении еще в течение 4-5 часов. После чего удаляли растворитель под вакуумом. Полученную вязкую жидкость соответствующей окраски разбавляли водой до получения ~30 масс. % раствора и нейтрализовали гидроксидом натрия.

Получение полиаспартата натрия

Метод 1. В круглодонную колбу загружали малеиновый ангидрид (1 моль), растворяли его в минимальном количестве воды при 80°C, добавляли мочевины (0,7 моль), после чего нагревали реакционную массу до 130°C и добавляли 5,8 масс. % смеси серной и ортофосфорной кислот. Отгоняли воду до изменения окраски раствора (с бесцветного на светло-желтый), далее отгонку воды прекращали и вели процесс поликонденсации примерно 3 часа при температуре 130°C. В процессе поликонденсации наблюдалось вспенивание реакционной массы, обусловленное выделением газообразных продуктов разложения мочевины. По окончании процесса синтеза полученную смолу оранжевого цвета сливали, охлаждали, промывали этанолом и высушивали в сушильном шкафу при 120°C. Выход составляет 60-75%. Из полученного продукта готовили водный раствор с концентрацией 25 масс. % и проводили его щелочной гидролиз добавлением 7 г NaOH на 100 мл раствора (до достижения значения pH=7) [162–164].

Метод 2. D-аспарагиновую кислоту в количестве 3 г равномерно распределяли по поверхности фарфоровой выпарной чаши, затем выдерживали в сушильном шкафу при 200°C 4-5 часов. После чего охлаждали, растирали осадок и вновь выдерживали 4-5 часов при 200°C. Затем охлаждали, промывали 5% раствором соляной кислоты (5 раз по 15-20 мл), затем дистиллированной водой до нейтрального значения pH промывных вод, высушивали при 105°C 3 часа. Полученный полисукцинимид 1,71 г гидролизовали гидроксидом натрия (0,52 г в 10 мл воды). Полученный раствор использовали для изучения ингибирования отложений сульфата кальция в концентрации 10 и 20 мг/л [349].

Получение флуоресцентных полиаспартатов натрия

При проведении синтеза полиаспартата по методу 1 флуоресцентный маркер вводили на стадии гидролиза полисукцинимида в концентрации от 0,5 до 1 масс. %.

При проведении синтеза полиаспартата по методу 2 флуоресцентный маркер вводили на стадии запекания в виде спиртового раствора для равномерного распределения в концентрации от 0,5 до 1 % масс.

5.3. Синтез соединений к разделу 2.4

Общая методика синтеза 4-бром-(*N*-алкилкарбоксо)-1,8-нафталимидов 23а-в.

Способ А

Ангидрид 4-бром-1,8-нафталевой кислоты **22** в количестве 20 г (0,072 моль) суспендировали в 340 мл этилового спирта, к полученной суспензии добавляли заранее приготовленную смесь следующего состава: 0,08 моль соответствующей аминокислоты, 20-50 мл этилового спирта, 4-10 мл дистиллированной воды и 0,24 моль триэтиламина. После чего кипятили полученную реакционную массу 5-12 часов, контролируя ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии. По завершению реакции реакционную массу подкисляли концентрированной соляной кислотой до значения pH=3-5, фильтровали выпавший осадок, промывали осадок водой до нейтрального значения pH и высушивали при температуре 105°C не менее 6 часов. Получали 4-бром-*N*-алкилкарбоксо-1,8-нафталимиды, которые использовали в качестве исходных реагентов на следующей стадии.

По общей методике (Способ А) получали 18,8 г **4-бром-(*N*-пропилкарбоксо)-1,8-нафталимида – 23а** (Выход 72%). $T_{пл} = 207-209^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 24,7°C, δ / м. д., J / Гц): 1.89 (квинтет, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J_1=7.1$, $^3J_2=6.9$), 2.31 (т, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J=7.1$), 4.07 (т, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J=6.9$), 7.96 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7.4$, $^3J_2=8.5$), 8.17 (д, 1H, H(3), $^3J=7.9$), 8.29 (д, 1H, H(2), $^3J=7.9$), 8.47-8.56 (м, 2H, H(5), H(7)), 12.02 (уш. с., 1H, $-\text{COOH}$). Соответствует [350].

По общей методике (Способ А) получали 18,6 г **4-бром-(*N*-гексилкарбоксо)-1,8-нафталимида – 23б** (Выход 64%). $T_{пл} = 152-154^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 24,6°C, δ / м. д., J / Гц): 1.27-1.36 (м, 4H, 2CH_2-), 1.50 (т, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J=7.1$), 1.60 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.19 (т, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J=7.3$), 3.97 (т, 2H, $-\text{CH}_2-$, $^3J=7.3$), 7.92 (дд, 1H, H(6), $^3J=7.4$, $^3J=8.4$), 8.13 (д, 1H, H(3), $^3J=7.7$), 8.24 (д, 1H, H(2), $^3J=7.7$), 8.44 (д, 1H, H(7), $^3J=8.4$), 8.48 (д, 1H, H(5), $^3J=7.4$), 11.97 (уш. с., 1H, $-\text{COOH}$). Соответствует [351].

По общей методике (Способ А) получали 22,21 г **4-бром-(*N*-децилкарбоксо)-1,8-нафталимида – 23в** (Выход 67%). $T_{пл} = 138-139^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО-

d_6 , 25,7°C, δ / м. д., J / Гц): 1.22-1.44 (м, 12H, CH₂-), 1.46-1.60 (м, 2H, -CH₂-), 1.60-1.73 (м, 2H, -CH₂-), 2.25 (т, 2H, ³ J =7.3, -CH₂-), 4.01 (т, 2H, ³ J =7.3, -CH₂-), 7.92 (дд, 1H, H(6), ³ J_1 =8.3, ³ J_2 =7.3), 8.11 (д, 1H, H(3), ³ J =7.9), 8.23 (д, 1H, H(2), ³ J =7.9), 8.41 (д, 1H, H(7), ³ J =8.3), 8.47 (д, 1H, H(5), ³ J =7.3), 12.04 (уш. с, 1H, -COOH).

Общая методика синтеза 4-метокси-(N-алкилкарбокси)-1,8-нафталимидов 24а-в.

Способ А

Соответствующий 4-бром-(N-алкилкарбокси)-1,8-нафталимид **23а-в** (0,05 моль), полученный на предыдущей стадии, суспендировали в 90 мл метилового спирта, добавляли свежеприготовленный раствор метилата натрия 27 г (0,5 моль) в 110 мл метанола. Полученную реакционную массу кипятили 7-10 часов, контролируя ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии. По завершении реакции растворитель удаляли под вакуумом, остаток разбавляли в два раза водой, подкисляли концентрированной соляной кислотой до значения рН=3-5, полученную суспензию экстрагировали этилацетатом 3 раза по 50 мл, промывали органический экстракт водой, высушивали над безводным сульфатом магния и упаривали. Полученный осадок высушивали при температуре 80°C не менее 5 часов.

По общей методике (Способ А) получали 12,7 г **4-метокси-(N-пропилкарбокси)-1,8-нафталимида – 24а** (Выход 81%). $T_{пл} = 179-182^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 26,7°C, δ / м. д., J / Гц): 1.86 (квинтет, 2H, -CH₂-, J =7.3), 2.29 (т, 2H, -CH₂-, J =7.3), 4.03 (т, 2H, -CH₂-, J =7.3), 4.08 (с, 3H, -ОМе), 7.23 (д, 1H, H(3), ³ J =8.4), 7.73 (дд, 1H, H(6), ³ J_1 =8.3, ³ J_2 =7.4), 8.30-8.46 (м, 3H, 3H, H(2), H(5), H(7)), 12.03 (с, 1H, -COOH). Соответствует [350].

По общей методике (Способ А) получали 14 г **4-метокси-(N-гексилкарбокси)-1,8-нафталимида – 24б** (Выход 79%). $T_{пл} = 133-136^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 25,4°C, δ / м. д., J / Гц): 1.32 (м, 4H, 2CH₂-), 1.48 (м, 2H, -CH₂-), 1.58 (м, 2H, -CH₂-), 2.19 (т, 2H, -CH₂-, ³ J =7.3), 3.97 (т, 2H, ³ J =7.3, -CH₂-), 4.10 (с, 3H, -ОМе), 7.25 (д, 1H, H(3), ³ J =8.4), 7.74 (дд, 1H, H(6), ³ J_1 =8.3, ³ J_2 =7.4), 8.35-8.46 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)), 11.96 (с, 1H, -COOH). Соответствует [352].

По общей методике (Способ А) получали 16,2 г **4-метокси-(N-децилкарбокси)-1,8-нафталимида – 24в** (Выход 78%). $T_{пл} = 126-128^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 23,2°C, δ / м. д., J / Гц): 1.17-1.37 (м, 12H, CH₂-), 1.40-1.51 (м, 2H, CH₂-), 1.56-

1.70 (м, 2Н, CH₂-), 2.17 (т, 2Н, ³J=7.3, -CH₂-), 4.02 (т, 2Н, ³J=7.3, -CH₂-), 4.14 (с, 3Н, -ОМе), 7.34 (д, 1Н, Н(3), ³J=8.4), 7.83 (дд, 1Н, Н(6), ³J₁=8.1, ³J₂=7.7), 8.48 (д, 1Н, Н(2), ³J=8.4), 8.51 (д, 1Н, Н(7), ³J=8.1), 8.55 (д, 1Н, Н(5), ³J=7.7), 11.94 (уш. с, 1Н, -COOH). Спектр ¹³С ЯМР (100.61 МГц, ДМСО-d₆, 25,6°C, δ / м. д., J / Гц): 23.46, 26.71, 27.29, 28.80, 29.04, 29.22, 30.27, 33.74, 40.12, 122.07, 122.79, 128.31, 128.81, 129.04, 129.79, 130.98, 131.36, 131.58, 132.54, 132.87, 162.78, 162.85, 176.14. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 459.10; найдено: 482.10 ([M+Na]⁺).

Синтез трис(триметил)силилфосфита

Синтез проводили в 2 этапа.

Первый этап: в четырёхгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и трубкой для подвода инертного газа, добавляли гексаметилдисилазан (ГМДС) 242 мл (187,31 г, 1,161 моль), включали перемешивание и медленно, при охлаждении на водяной бане, добавляли сухую фосфористую кислоту 50 г (0,61 моль). После добавления всей фосфористой кислоты начинали продувать реакционную массу азотом и медленно нагревать до температуры кипения ГМДС (125-126°C); после того как реакционная масса стала прозрачной добавляли 100 мг (0,82 ммоль) ДМАП и продолжали кипятить 10-12 часов при постоянной продувке азотом, контроль реакции осуществляли методом ЯМР ³¹P. Первый этап реакции считали законченным, если содержание трисилилзамещенной (+113.6 м.д в спектре ³¹P) фосфористой кислоты составляло 40-60% (по интегральной интенсивности в спектре ЯМР).

Второй этап: в реакционную массу, полученную после 1-го этапа, добавляли триэтиламин 85 мл (0,61 моль), затем при нагревании не выше 50°C медленно, по каплям, при постоянном перемешивании, добавляли (TMC-Cl) триметилсилилхлорид 78 мл (0,61 моль). После добавления всего TMC-Cl реакционную массу выдерживали при 57-56°C, постоянном перемешивании и продувке азотом. Ход реакции контролировали по ³¹P ЯМР, по достижению остаточного содержания дисилилзамещенной фосфористой кислоты ~ 10% реакцию считали законченной. Реакционную массу фильтровали на нутч-фильтре, промывали осадок абсолютным циклогексаном, затем упаривали под вакуумом.

От полученного остатка отбирали ¼ часть (~ 45,5 г) и перегоняли под вакуумом для анализа, собирали фракцию с интервалом T_{кип} = 90-92°C (20 мм рт. ст). Выход после перегонки 14 г (32%). Спектр ¹H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО-d₆, 25,7°C, δ / м. д., J / Гц):

0.125 (с, 9H, P(OSi(CH₃)₃)). Спектр ³¹P ЯМР (121.53 МГц, CDCl₃, 25,2°C, δ / м. д.): ³¹P{¹H}: 115 (с, P(OSi(CH₃)₃)). Для осуществления серии экспериментов использовали продукт без перегонки, концентрацию основного вещества определяли по ЯМР ³¹P и ¹H, концентрация 83 масс. %.

Общая методика синтеза 4-метокси-(N-алкил-1,1-бисфосфоно-α-гидрокси)-1,8-нафталимидов (25а-в). Способ А

Соответствующий 4-метокси-(N-алкилкарбокси)-1,8-нафталимид **24а-в** (0,01 моль), полученный на предыдущей стадии, суспендировали в 30 мл абсолютного бензола, к полученной суспензии медленно, по каплям добавляли избыток тионилхлорида (0,1 моль), кипятили 7-8 часов, удаляли избыток хлористого тионила и бензола под вакуумом, остаток суспендировали в абсолютном бензоле и медленно по каплям добавляли трис(триметилсилил)фосфит (0,02 моль), перемешивали при комнатной температуре 12 часов, затем удаляли растворитель под вакуумом, к маслообразному остатку добавляли метиловый спирт (30 мл) и перемешивали 3 часа, затем отфильтровывали выпавший осадок, промывали метанолом и высушивали при 80°C.

По общей методике (Способ А) получали 3,9 г **4-метокси-(N-пропил-1,1-бисфосфоно-α-гидрокси)-1,8-нафталимид** – **25а** (Выход 85%). T_{пл} = 153-156°C. Спектр ¹H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО-*d*₆, 26,7°C, δ / м. д., J / Гц): 1.48 (м, 4H, 2CH₂–), 3.54 (м, 2H, CH₂–), 3.66 (с, 3H, OMe–), 6.84 (д, 1H, H(3), ³J=8.4), 7.34 (дд, 1H, H(6), ³J₁=8.3, ³J₂=7.5) 7.93-8.08 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ¹³C ЯМР (100,24 МГц, D₂O, 22°C, δ / м. д., J / Гц): 25.4, 27.5, 40.6, 57.1, 74.3 (т, J_{CP}=130,11 Гц –СОH), 106.4, 111.5, 119.1, 121.8, 126.6, 126.7, 127.3, 130.1, 132.4, 157.7, 162.2, 163.3. Спектр ³¹P ЯМР (121,73 МГц, ДМСО-*d*₆, 30°C, δ / м. д.): ³¹P{¹H}: 20.4 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z: 459.05; найдено: 460.05 ([M+H]⁺), 482.05 ([M+Na]⁺).

По общей методике (Способ А) получали 4,3 г **4-метокси-(N-гексил-1,1-бисфосфоно-α-гидрокси)-1,8-нафталимид** – **25б** (Выход 86%). T_{пл} = 170-173°C. Спектр ¹H ЯМР (400,13 МГц, ДМСО-*d*₆, 25°C, δ / м. д., J / Гц): 1.17-1.39 (м, 4H, 2CH₂), 1.45-1.70 (м, 4H, 2CH₂), 1.70-1.97 (м, 2H, CH₂), 3.90-4.03 (м, 2H, CH₂), 4.09 (с, 3H, –OMe), 7.24 (д, 1H, H(3), ³J=8.3), 7.74 (дд, 1H, ³J₁=7.9, ³J₂=7.5), 8.47-8.33 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ¹³C ЯМР (100,61 МГц, D₂O, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 23.6, 26.5, 27.4, 29.6, 33.9, 40.5, 55.9, 74.3 (т, J_{CP}=129,11 Гц –СОH), 105.3, 111.6, 119.0, 121.1, 125.3, 126.5, 128.4, 130.9, 133.4,

160.3, 163.6, 164.4. Спектр ^{31}P ЯМР (121,53 МГц, ДМСО- d_6 , 24,8°C, δ / м. д.): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 20.6 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 501.10; найдено: 502.10 ($[\text{MH}]^+$), 524.10 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

По общей методике (Способ А) получали 4,5 г **4-метокси-(N-децил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – 25в** (Выход 81%). $T_{\text{пл}} = 127\text{-}130^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, ДМСО- d_6 , 25,7°C, δ / м. д., J / Гц): 1.12-1.35 (м, 12H, 6CH₂–), 1.46-1.64 (м, 4H, 2CH₂–), 1.68-1.88 (м, 2H, CH₂–), 3.97 (т, 2H, CH₂–, $^3J=7.24$), 4.10 (с, 3H, OMe–), 7.26 (д, 1H, H(3), $^3J=8.44$), 7.75 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=8.07$, $^3J_2=7.70$), 8.36-8.49 (м, 3H, H(5), H(7)). Спектр ^{13}C ЯМР (75,51 МГц, ДМСО- d_6 , 25,4°C, δ / м. д., J / Гц): 23.4, 26.6, 27.5, 28.8, 29.1, 29.2, 30.3, 30.4, 33.9, 39.9, 56.6, 73.5 (т, $J_{\text{PC}}=131.2$ –СОH), 106.2, 114.2, 121.8, 122.7, 126.3, 128.1, 128.4, 130.9, 133.2, 160.2, 162.8, 163.5. Спектр ^{31}P ЯМР (121,53 МГц, ДМСО- d_6 , 26,0°C, δ / м. д., J / Гц): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 19.98 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 557.16; найдено: 558.16 ($[\text{MH}]^+$), 580.16 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Общая методика синтеза аминокислот

В расплав 0,313 моль фосфористой кислоты при температуре 75-85°C медленно вводили 0,25 моль соответствующей аминокислоты, перемешивали 15-20 мин и добавляли по каплям при перемешивании в течение 1 часа (0,5 моль) треххлористого фосфора. В ходе введения трихлорида фосфора происходило энергичное газообразование, реакционная смесь пенилась, постепенно затвердевала, в результате чего перемешивание прекращалось. Реакционную смесь нагревали дополнительно ~ 4 ч при температуре 80-90°C. Затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно добавляли 300 мл воды, полученный раствор кипятили 7 часов, затем отфильтровывали, охлаждали, разбавляли этанолом в 10-15 раз (по объему) и отфильтровывали полученный осадок. Полученный осадок белого цвета промывали на фильтре изопропанолом и высушивали при 90°C.

По общей методике получали 35,5 г 4-амино-1-гидроксибутан-1,1-бисфосфоновой кислоты **26а** (Выход 57%). $T_{\text{пл}} = 221\text{-}223^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, D₂O/NaOD, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 1.74-1.97 (м, 4H, 2CH₂–), 2.63-2.96 (м, 2H, CH₂). ^{31}P ЯМР (161.98 МГц, D₂O, 19,3°C, δ / м. д.): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 18.9 (с, P-C-P). Соответствует [353].

По общей методике получали 44,3 г 7-амино-1-гидроксигептан-1,1-бисфосфоновой кислоты **26б** (Выход 61%). $T_{\text{пл}} = 197\text{-}199^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, D₂O/NaOD,

22,4°C, δ / м. д., J / Гц): 1.25-1.44 (м, 4Н, 2CH₂–), 1.45-1.70 (м, 4Н, 2CH₂), 1.75-1.94 (м, 2Н, CH₂–), 2.95 (т, 2Н, CH₂–, $^3J=7.1$). Спектр ¹³С ЯМР (100,61 МГц, D₂O/NaOD, 21,0°C, δ / м. д., J / Гц): 24.1, 26.9, 30.4, 34.7, 39.0, 43.5, 79.6 (т, $J_{CP}=134.0$, –C(OH)). ³¹Р ЯМР (161.98 МГц, D₂O, 21,3°C, δ / м. д.): ³¹Р{¹Н}: 19.5 (с, P-C-P).

По общей методике получали 58,2 г 11-амино-1-гидроксиундекан-1,1-бисфосфоновой кислоты **26в** (Выход 67%). $T_{пл} = 126-128^\circ\text{C}$. Спектр ¹Н ЯМР (400,13 МГц, D₂O/NaOD, 22,4°C, δ / м. д., J / Гц): 1.23-1.36 (м, 12Н, 6CH₂–), 1.41–1.63 (м, 4Н, 2CH₂), 1.74-1.91 (м, 2Н, CH₂), 2.83-2.96 (м, 2Н, CH₂). ³¹Р ЯМР (161.98 МГц, D₂O, 20,3°C, δ / м. д.): ³¹Р{¹Н}: 19.5 (с, P-C-P). Соответствует [353].

Общая методика синтеза 4-бром-(N-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимидов **27а-в**. Способ Б

Ангидрид 4-бром-1,8-нафталево́й кислоты **22** (0,048 моль) суспендировали в 370 мл этилового спирта, к полученной суспензии добавляли заранее приготовленную смесь следующего состава: 0,048 моль соответствующей аминокислоты **26а-в**, 30-70 мл этилового спирта, 6-13 мл дистиллированной воды, 0,5 моль триэтиламина, $4 \cdot 10^{-3}$ моль ДМАП. После чего кипятили полученную реакционную массу 13-18 часов. Затем подкисляли реакционную массу концентрированной соляной кислотой до значения рН=3-5, разбавляли изопропиловым спиртом в 5-7 раз (по объему), оставляли на 24 часа при +4°C для формирования осадка, который затем фильтровали, промывали смесью изопропанол:вода (80:20 по объему) и высушивали при температуре 110°C не менее 8 часов. Получали 4-бром-N-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси-1,8-нафталимиды **27а-в**, которые затем использовали для получения соединений **25а-в**.

По общей методике (Способ Б) получали 14,8 г **4-бром-(N-пропил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – 27а** (Выход 61%). $T_{пл} = 174-175^\circ\text{C}$. Спектр ¹Н ЯМР (400,13 МГц, D₂O, 19,3°C, δ / м. д., J / Гц): 1.73-1.83 (м, 2Н, CH₂), 1.86-2.01 (м, 2Н, CH₂), 3.58-3.72 (м, 2Н, CH₂), 7.18 (дд, 1Н, Н(6), $^3J_1=8.41$, $^3J_2=7.43$), 7.25 (д, 1Н, Н(3), $^3J=7.85$), 7.32 (д, 1Н, Н(2), $^3J=7.85$), 7.55 (д, 1Н, Н(5), $^3J=7.43$), 7.67 (д, 1Н, Н(7), $^3J=8.41$). Спектр ¹³С ЯМР (100,61 МГц, D₂O, 20°C, δ / м. д., J / Гц): 22.2, 30.6, 39.9, 73.6 (т, $J_{CP}=134.25$ Гц –C(OH)), 119.2, 120.1, 125.9, 127.9, 128.2, 130.4, 130.6, 130.9, 131.8, 133.1, 163.5, 163.7. Спектр ³¹Р ЯМР (161,98 МГц, D₂O, 19,2°C, δ / м. д.): ³¹Р{¹Н}: 18.3 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 506.95; найдено: 507.95 ([МН]⁺), 529.95 ([М+Na]⁺).

По общей методике (Способ Б) получали 16,3 г **4-бром-(N-гексил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – 27б** (Выход 62%). $T_{пл} = 198-202^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,13 МГц, D_2O , $20,2^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1.19-1.40 (м, 6H, 3CH_2), 1.47-1.67 (м, 2H, CH_2), 1.72-1.90 (м, 2H, CH_2), 3.92-4.03 (м, 2H, CH_2), 7.95 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=8.45$, $^3J_2=7.54$), 8.15 (д, 1H, H(3), $^3J=7.77$), 8.27 (д, 1H, H(2), $^3J=7.77$), 8.47 (д, 1H, H(5), $^3J=8.45$), 8.51 (д, 1H, H(7), $^3J=7.54$). Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, DMCO-d_6 , $22,1^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 23.1, 26.7, 27.7, 29.9, 33.4, 40.1, 74.5 (т, $J_{\text{CP}}=132.15$ Гц –СОH), 118.1, 119.6, 124.9, 128.0, 128.7, 130.4, 130.7, 130.9, 131.8, 133.2, 163.6, 163.8. Спектр ^{31}P ЯМР (121,49 МГц, DMCO-d_6 , $20,1^{\circ}\text{C}$, δ / м. д.): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 20.1 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 549.00; найдено: 550.00 ($[\text{MH}]^+$), 572.00 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

По общей методике (Способ Б) получали 17,1 г **4-бром-(N-децил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – 27в** (Выход 59%). $T_{пл} = 162-164^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (300,21 МГц, DMCO-d_6 , $24,5^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1.07-1.40 (м, 12H, CH_2 –), 1.42-1.89 (м, 6H, – CH_2 –), 3.98 (т, 2H, $^3J=7.3$, – CH_2 –), 7.96 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=8.6$, $^3J_2=7.3$), 8.18 (д, 1H, H(3), $^3J=7.9$), 8.30 (д, 1H, H(2), $^3J=7.9$), 8.45-8.58 (м, 2H, H(7), H(5)). Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, DMCO-d_6 , $22,1^{\circ}\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 23.4, 26.5, 27.3, 28.8, 29.1, 29.2, 30.2, 33.8, 40.1, 72.2 (т, $J_{\text{CP}}=131.03$ Гц –СОH), 122.0, 122.8, 128.3, 128.8, 129.0, 129.8, 130.9, 131.3, 131.6, 132.5, 132.9, 162.8, 162.8. Спектр ^{31}P ЯМР (121,49 МГц, DMCO-d_6 , $20,1^{\circ}\text{C}$, δ / м. д.): $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 20.5 (с, P-C-P). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 607.06; найдено: 630.06 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Общая методика синтеза 4-метокси-(N-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимидов 27а-в. Способ Б

Соответствующий 4-бром-N-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси-1,8-нафталимид (0,01 моль) **27а-в**, полученный на предыдущей стадии, суспендировали в 46 мл метанола, к полученной суспензии добавляли мелко растертый безводный карбонат калия (0,25 моль), кипятили 15-18 часов, затем удаляли избыток метанола под вакуумом, остаток растворяли в воде и подкисляли концентрированной соляной кислотой до значения $\text{pH}=3-5$, разбавляли изопропиловым спиртом в 10 раз (по объему), оставляли на 48 часов при $+4^{\circ}\text{C}$ для формирования осадка, который затем фильтровали, промывали этанолом и высушивали при температуре 107°C не менее 10 часов.

По общей методике (Способ Б) получали 3,4 г 4-метокси-(*N*-пропил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – **25а** (Выход 73%).

По общей методике (Способ Б) получали 3,8 г 4-метокси-(*N*-гексил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – **25б** (Выход 77%).

По общей методике (Способ Б) получали 3,9 г 4-метокси-(*N*-децил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимида – **25в** (Выход 71%).

***N*-(2-Этиламино)-*N,N*-бис(метилен)дифосфоновая кислота (29)**

К раствору 26,3 г H_3PO_3 (0,32 моль) в 80 мл $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ по каплям добавляли 9,6 г (0,16 моль) этилендиамина, и затем добавляли 79 мл (0,8 моль) $\text{HCl}_{\text{конц}}$ (37%). Реакционную массу нагревали до 105°C и добавляли по каплям 32 мл (0,4 моль) формалина (37%). После добавления формалина полученный раствор кипятили 3 часа и затем упаривали растворитель до состояния густого сиропа. Затем разбавляли водой в 5 раз и оставляли при $+4\div 5^\circ\text{C}$ на 2-е суток, после чего отфильтровывали выпавший осадок, представляющий собой преимущественно *N,N,N',N'*-тетраметиленфосфоновую кислоту ($T_{\text{пл}} = 212\text{-}213^\circ\text{C}$), [193] $T_{\text{пл}} = 214^\circ\text{C}$, Выход 10,5 г (15%). Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли этанолом в 10 раз (по объему), через 24 часа отфильтровывали выпавший осадок и очищали перекристаллизацией из системы этанол:вода (1:1 по объему). Выход 12,3 (31%) – **29**. $T_{\text{пл}} = 255\text{-}256^\circ\text{C}$ [193]. Спектр ^1H ЯМР (300,22 МГц, D_2O , $24,0^\circ\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 2.51-2.62 (м, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$), 3.41 (д, 4H, $(\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$ $^2J_{\text{P-C-H}}=12.2$), 3.58-3.84 (м, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$). Спектр ^{31}P ЯМР (121,53 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ (pH~9,0), $24,5^\circ\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 8.21 (т, $^2J=12.2$).

4-Морфолин-(*N*-пропил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимид (28)

По общей методике синтеза 4-бром-(*N*-алкил-1,1-бисфосфоно- α -гидрокси)-1,8-нафталимидов (Способ Б) из 2 г (0,007 моль) 4-морфолин-1,8-нафталевого ангидрида **6** и 1,76 г (0,007 моль) 4-амино-1-гидроксибутан-1,1-бисфосфононовой кислоты **26а** получали: 2,30 г (Выход 64%) бисфосфононовой кислоты **30** ($T_{\text{пл}} = 184\text{-}186^\circ\text{C}$). Спектр ^1H ЯМР (300,13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, $18,5^\circ\text{C}$, δ / м. д., J / Гц): 1.83-2.03 (м, 4H, 2CH_2), 3.16-3.31 (м, 4H, $2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.85-3.97 (м, 4H, $2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.97-4.09 (м, 2H, CH_2), 7.36 (д, 1H, H(3), $^3J=7.9$), 7.82 (дд, 1H, H(6), $^3J_I=7.9$, $^3J_{II}=7.8$), 8.41 (д, 1H, H(2), $^3J=7.9$), 8.44-8.57 (м, 2H, H(2), H(7)). Спектр ^{31}P ЯМР (121,49 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, $18,5^\circ\text{C}$, δ / м. д.): 20.2 (с, P-C-P). Спектр

^{13}C ЯМР (75,50 МГц, D_2O , 19,1°C, δ / м. д., J / Гц): 22.0, 27.9, 39.6, 51.2 (2C; 2N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 66.2 (2C; N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 75.2 (т, $J_{\text{P-C-P}}=130.1$ –COH), 115.1, 115.9, 122.6, 125.2, 126.2, 129.1, 130.5, 130.6, 132.2, 155.4, 163.1, 163.6. Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 514.09; найдено: 537.09 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

4-морфолин-N-[(2-этиламино)-N,N-бис(метилен)дифосфоно]-1,8-нафталимид (30)

Метод 1. Ангидрид 4-морфолин-1,8-нафталевой кислоты **6** в количестве 2 г (0,007 моль) суспендировали в 54 мл этилового спирта, к полученной суспензии добавляли 1,74 г (0,007 моль) аминобисфосфоновой кислоты **29**, 3 мл триэтиламина (0,021 моль), 0,03 г ДМАП ($2,46 \cdot 10^{-4}$ моль). После чего кипятили полученную реакционную массу 13-18 часов. Затем подкисляли реакционную массу концентрированной соляной кислотой до значения $\text{pH}=4\text{-}5$, разбавляли изопропиловым спиртом в 5-7 раз (по объему), оставляли на 24 часа при +4°C для формирования осадка, который затем фильтровали, промывали смесью изопропанол:вода (80:20 по объему) и высушивали на воздухе. Выход 2,4 г (67%). Спектр ^1H ЯМР (400,13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 26,7°C, δ / м. д., J / Гц): 2.49-2.53 (м, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$), 3.45 (д, 4H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$ $^2J_{\text{P-C-H}}=12.3$), 3.17-3.36 (м, 4H, N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.95-4.11 (м, 4H, N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 4.22-4.31 (м, 2H, N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-PO}_3\text{H}_2)_2$), 7.30 (д, 1H, H(3), $^3J=8.1$), 7.75 (дд, 1H, H(6), $^3J_1=7.9$, $^3J_2=7.8$), 8.42-8.54 (м, 3H, H(2), H(5), H(7)). Спектр ^{13}C ЯМР (100,61 МГц, D_2O , 20°C, δ / м. д., J / Гц): 40.2, 48.3 (т, $^1J_{\text{C,P}}=137.1$), 49.6, 51.2 (2C; 2N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 66.2 (2C; N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$), 116.2, 117.9, 122.8, 125.3, 126.6, 129.4, 130.6, 130.7, 132.4, 155.5, 163.6, 163.8. Спектр ^{31}P ЯМР (121,53 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($\text{pH}\sim 8.5$), 23,2°C, δ / м. д., J / Гц): 8.23 (т, $^2J=12.1$). Масс-спектр (ИЭР), вычислено, m/z : 513.11; найдено: 514.11 ($[\text{MH}]^+$).

Метод 2. К раствору 0,4 г H_3PO_3 (0,00492 моль) в 2 мл $\text{H}_2\text{O}_{\text{дист}}$ добавляли нафталимид **14** в количестве 0,8 г (0,00246 моль), и затем добавляли 0,45 мл (0,012 моль) $\text{HCl}_{\text{конц}}$ (37%). Реакционную массу нагревали до 80-90°C и добавляли 0,5 мл (0,00615 моль) формалина (37%). После добавления формалина полученный раствор кипятили 2,5-3 часа и затем упаривали растворитель. Получали масло, которое не поддается кристаллизации. В ЯМР спектрах ^1H и ^{31}P присутствовали сигналы продукта реакции **30**, однако наблюдалось значительное количество неидентифицируемых примесей. Таким образом, более предпочтителен синтез по Способу 1.

5.4. Синтез соединений к разделу 2.5

Синтез криогелей

Водный раствор мономера **8** (2,6 мл) добавляли к водному раствору N, N-диметилакриламида (2,2 мл, 1 M). Через полученный раствор барботировали аргон в течение 15 мин, охлаждали на ледяной бане и добавляли инициатор (200 мкл 1% раствора персульфата аммония и 6 мкл N, N, N', N'-тетраметилэтилендиамина). Запаянную пробирку с реакционной смесью помещали в камеру прецизионного криостата Proline RP 1840 (Lauda, Германия), где смесь выдерживали в течение 24 ч при заданной температуре -20°C . Образцы размораживали на водяной бане при 25°C . Полученный полимерный криогель промывали деионизированной водой от низкомолекулярных и олигомерных фракций многократной сменой воды. Полимерный продукт высушивали лиофильно. Синтез криогелей осуществляли не менее трех раз. Выход (Y) сшитого полимера рассчитывали по уравнению (5.1)

$$Y(\%) = \frac{m_{\text{пр}}}{m_{\text{т}}} * 100 \quad (5.1)$$

где $m_{\text{пр}}$ – масса образовавшегося сшитого полимера, а $m_{\text{т}}$ – его теоретическая масса.

Степень набухания (S) полученных полимерных криогелей определяли следующим образом:

$$S(\%) = \frac{m_{\text{наб}} - m_{\text{сух}}}{m_{\text{сух}}} * 100 \quad (5.2)$$

где $m_{\text{сух}}$ – масса сухого полимера, а $m_{\text{наб}}$ – масса образца, набухшего в воде.

Определение остаточной влажности в высушенных полимерных препаратах проводили колориметрическим методом с использованием реактива Фишера.

Исследование соединения **8** и криогелей **P 1-3** на его основе

Для изучения оптических изменений при координации анионов готовили исходные растворы соединения **8** с концентрациями 0,01-0,05 мМ в 50 мМ ТРИС-буфере со значением pH 9,2. Титрант (натриевая соль, 0,01-0,05 M) последовательно добавляли к 2 мл образца исходного раствора соединения в кювете и отслеживали изменения спектральных характеристик. Затем раствор рецептора в кювете 10 мм (2 мл) титровали раствором соли, регистрируя спектр после каждого добавления. Использовали следующие параметры: для экспериментов флуоресцентного титрования: $\lambda_{\text{возб}}$: 440 нм,

$\lambda_{\text{исп}}$: 460-700 нм, ширина щели 2/2; для экспериментов в УФ-видимой области: ширина щели 2, $\lambda_{\text{погл}}$: 340-530 нм. Полученные данные импортировали в программу NupSpec. Для изучения оптических свойств полученных криогелей сухой полимер измельчали, рассчитанное количество материала помещали в буферный водный раствор и оставляли стоять до полного набухания/растворения. Исследуемый образец переносили в кювету для флуоресцентных исследований и проводили оптические измерения.

Определение стехиометрии связывания методом Джоб-плот

Графики, описывающие стехиометрию комплекса, строили в соответствии с классическим методом, описанным Купером [354]. В тех случаях, когда точная стехиометрия не может быть определена ввиду образования не слишком стабильного комплекса 1:2, использовался другой метод определения стехиометрии, описанный ранее Юрчаком [355].

Исходный раствор соединений и исследуемых ионов с одинаковой концентрацией (10^{-5} М) смешивали вместе, получая следующие мольные доли гостя: 0,2 0,25 0,286 0,318 0,333 0,348 0,375 0,4 0,423 0,444 0,464 0,483 0,492 0,5 0,5 0,508 0,517 0,536 0,556 0,577 0,6 0,625 0,652 0,666 0,682 0,714 0,75 0,8. В этом диапазоне концентраций существует линейная зависимость между интенсивностью поглощения и концентрацией, поэтому интенсивность аналитического сигнала рецептора при необходимой концентрации определяли следующим образом: $k = I_0/c_0$, где k – коэффициент; I_c – прогнозируемая интенсивность при концентрации c , т.е. $I_c = c * k$. Исходя из полученных данных строили график зависимости разницы между ожидаемым значением и измеренным значением $D = I_{\text{наб}} - I_c$ от мольной доли гостя. Точка экстремума будет указывать на стехиометрию образующегося комплекса.

Данные для флуоресцентных бисфосфонатов свидетельствовали об образовании комплекса с кальцием стехиометрии близкой к 1:1. Однако в большинстве случаев максимум на графиках Джоба был распределен между значениями 0,45 и 0,55, поэтому точную стехиометрию (от 1:1 до 1:2) установить не удалось, так как связывание кальция в комплекс 1:2 достаточно слабое.

5.5. Исследования полученных соединений

Исследование ингибирования солеотложения

Процесс исследования ингибирования солеотложений проводился в соответствии с протоколом NACE [219]. Для получения пересыщенного раствора карбоната кальция готовили два раствора в дистиллированной воде: рассол кальция ($12,15 \text{ г/дм}^3 \text{ CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; $3,68 \text{ г/дм}^3 \text{ MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; $\text{NaCl } 33 \text{ г/дм}^3$) и бикарбонатный рассол ($7,36 \text{ г NaHCO}_3$; $33 \text{ г/дм}^3 \text{ NaCl}$). Состав рассолов для получения пересыщенного раствора сульфата кальция: кальциевый рассол : $11,10 \text{ г/дм}^3 \text{ CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $7,50 \text{ г/л NaCl}$; сульфатный рассол : $10,66 \text{ г/дм}^3 \text{ Na}_2\text{SO}_4$, $7,50 \text{ NaCl}$. При смешении этих рассолов в объемном соотношении 1:1 получали пересыщенные растворы карбоната или сульфата кальция. Пересыщенные растворы карбоната или сульфата кальция с заранее внесенным количеством ингибитора выдерживали 24 часа при 71°C , охлаждали и определяли остаточное содержание кальция.

Эффективность испытуемых ингибиторов определяли в виде процента ингибирования по формуле (5.3).

$$I = \frac{[Ca]_{exp} - [Ca]_{fin}}{[Ca]_{init} - [Ca]_{fin}} \cdot 100 (\%) \quad (5.3)$$

где $[Ca]_{exp}$ – концентрация кальция в фильтрате в присутствии ингибитора по прошествии 24 часов обработки;

$[Ca]_{fin}$ – концентрация кальция в фильтрате в отсутствии ингибитора по прошествии 24 часов обработки;

$[Ca]_{init}$ – начальная концентрация кальция.

Исследование биоразложения

Изучение способности синтезированных полимеров к биоразложению проводили в стационарных условиях с использованием методов стандартных испытаний [258–262].

Для оценки степени биоразлагаемости выбирали следующие критерии:

- биологическое потребление кислорода (БПК_{полн}), $\text{мгO}_2/\text{г}$ препарата;
- химическое потребление кислорода (ХПК), $\text{мгO}_2/\text{г}$ препарата;
- биохимический показатель – отношение БПК_{полн}/ХПК, характеризующий степень разложения препарата за 14 суток.

Титрование с использованием ^1H ЯМР спектроскопии

Титрование проводили путем последовательного добавления солей натрия в ЯМР-ампулу, с раствором исследуемых соединений, регистрируя спектр после каждого добавления. Расчет констант производили с использованием программы НурNMR [356].

Исследование соединения **8** и криогелей **Р 1-3** на его основе

Для исследований применяли смесь 10% ДМСО-*d6* в буфере. Использовали следующие условия: 0,5 мл 1 мМ раствора рецепторов в смеси 1:9 ДМСО-*d6*-D₂O (50 мМ ТРИС-буфер, рН 7,2). Натриевые соли (ОЭДФ, НТФ, пирофосфата), растворенные в том же буфере на основе D₂O (0,125 М), добавляли следующими порциями (эквив.): 0,25; 0,5; 1; 2; 5; 10; 30.

Исследование флуоресцентных бисфосфонатов

Из-за ограниченной растворимости рецепторов при концентрации 1 мМ готовили смесь 25% ДМСО-буфер. Использовали следующие условия: 0,5 мл 1 мМ раствора рецепторов в смеси 1:3 ДМСО-*d6*-D₂O (10 мМ буфер MES (2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота), рН 6,2). Соли (нитрат кальция и нитрат натрия), растворенные в том же буфере на основе D₂O (0,125 М), добавляли следующим образом (экв.): 0,25; 0,5; 1; 2; 5. По данным ЯМР-титрования флуоресцентные бисфосфонаты образовали комплексы с катионом Ca²⁺ с lgK > 4.

Определение квантовых выходов флуоресценции

Квантовые выходы флуоресценции определяли в насыщенных воздухом растворах при температуре 25±1°C при рН=8,0 в водных растворах по отношению к стандартам: кумарину 481 в ацетонитриле ($\varphi^{fl} = 0,08$) [357], сульфату хинина в 1*n*. серной кислоте ($\varphi^{fl} = 0,55$) [358], родамину 6G в этаноле ($\varphi^{fl} = 0,95$) [138], кумарину 314 в этаноле ($\varphi^{fl} = 0,86$) [359], кумарину 6 в этаноле ($\varphi^{fl} = 0,78$) [360]. Для расчета квантовых выходов использовали формулу (5.4) (справедлива для растворов, оптическая плотность которых не превышает 0,1).

$$\varphi^{fl} = \varphi_R^{fl} \cdot \frac{S \cdot (1 - 10^{-A_R}) \cdot n^2}{S_R \cdot (1 - 10^{-A}) \cdot n_R^2} \quad (5.4)$$

где φ^{fl} и φ_R^{fl} – квантовые выходы флуоресценции анализируемого раствора и стандарта соответственно;

A и A_R – оптическая плотность анализируемого раствора и раствора стандарта соответственно;

S и S_R – площадь под кривой спектра флуоресценции анализируемого раствора и раствора стандарта соответственно;

n и n_R – показатели преломления растворителей исследуемого вещества и стандартного соединения.

Методика рН-флуоресцентного титрования фосфонатов

К раствору соответствующего фосфоната в воде при интенсивном перемешивании (20 мл, $C=5$ мг/л) прибавляли водный раствор гидроксида натрия (использовались растворы $C=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C=1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $C=1,0 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C=1,0 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $C=1,0 \cdot 10^{-1}$ моль/л, $C=1,0$ моль/л, $C=10$ моль/л), после добавления каждой порции измеряли значение рН полученного раствора и интенсивность флуоресценции фосфоната при измеренном значении рН на длине волны 458 нм.

Абсорбционная и флуоресцентная спектроскопия

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Varian-Cary 5G. Измерения флуоресценции проводили с помощью Shimadzu RF-6000, работающего с ксеноновой лампой в качестве источника света. Все спектральные измерения проводили в кварцевой кювете (1 см) при $20 \pm 1^\circ\text{C}$ в растворах (без использования инертной атмосферы). Измерения квантового выхода флуоресценции Φ_f проводили с использованием УФ-видимого спектрофотометра Varian-Cary 15G и спектрофлуориметра Shimadzu RF-6000.

Исходные растворы соединений **25 а-в** (10^{-5} М) в буфере готовили в мерных колбах на 50 мл. Растворы исследуемых ионов (0,002-0,1 М) готовили в растворе соединений, чтобы поддерживать постоянную концентрацию соединения во время титрования. Затем раствор рецептора в кювете 10 мм (2 мл) титровали раствором соли и каждый раз регистрировали спектр флуоресценции. На основе полученных данных рассчитывали константы устойчивости комплексов соединений с исследуемыми ионами с помощью программы НурСпес [356].

Для экспериментов по флуоресцентному титрованию использовали следующие параметры: $\lambda_{\text{возб.}}$ 400 нм, ширина щель 2/2, $\lambda_{\text{исп.}}$ 380-600 нм. Для экспериментов в УФ-видимой области: ширина щели 2, $\lambda_{\text{погл.}}$ 300-450 нм. В обоих случаях использовали следующий буфер: 10 мМ ТРИС, 0,1 мМ NaCl, рН 7,4.

Методика потенциометрического титрования

Все растворы готовили в 0,1 М растворе NaClO₄ с концентрацией соединений 0,001-0,003 М. Растворы ионов с концентрацией 0,1 М готовили с использованием соответствующих солей. Эксперимент по титрованию проводили следующим образом: в реакционный сосуд помещали раствор соединения (и HClO₄); после перемешивания раствора в течение 5 минут начинали титрование (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Водные растворы соединения **25a** 0,001 М, 0,1 М NaClO₄ при видимом свете (картинка слева) и 365нм (картинка справа). Раствор слева рН=3, справа – рН=11

Эксперимент повторяли 3-5 раз. Для экспериментов по изучению взаимодействия с соответствующими ионами перед титрованием в исследуемый раствор добавляли расчетное количество раствора иона.

На основе полученных данных рассчитывали константы протонирования соединений с использованием программы HYPERQUAD [356] (Рисунок 5.2).

Константы протонирования лигандов представлены как K_n , а соответствующее равновесие обозначено как:



Электрические заряды для простоты не показаны. Во всех случаях L указывает на полностью депротонированные частицы. ОЭДФ рассматривали как H₄L, но не как H₅L. Для определения констант протонирования использовали стеклянный электрод, а для изучения комплексов кальция использовали Са-селективный электрод.

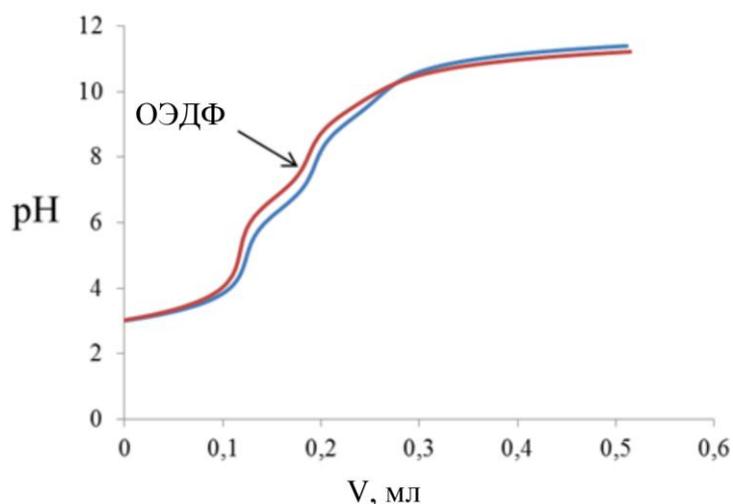
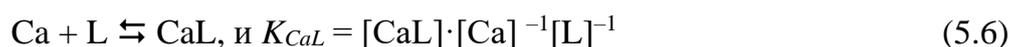


Рисунок 5.2 – Наложение экспериментальных данных ОЭДФ (красная линия) и **25a** (синяя линия), полученных на основе потенциометрического титрования

Константы равновесия для комплексов кальция:



Квантово-химическое моделирование

Квантово-химическое моделирование бисфосфонатов включает в себя структурное моделирование (поиск наиболее энергетически выгодных конформаций анионов и кальциевых солей) с последующим исследованием систем синглетных и триплетных низколежащих возбуждённых состояний этих частиц.

Структурное моделирование **25a** и **25b** выполняли с использованием пакета программ Orca [281] в рамках теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT). Все расчёты выполняли с учетом того, что частицы находятся в водном растворе, фактор среды учитывали в приближении поляризуемого континуума (The Conductor-like Polarizable Continuum Model, C-PCM) [282]. Исходный набор конформаций получали с помощью программы Avogadro, и далее путем последовательной оптимизации структур, сначала полуэмпирическим методом (PM-3), затем методом DFT находили наиболее стабильные формы. Окончательную оптимизацию геометрии выполняли с использованием функционала ω B97X-D3 [283] и базиса def2-TZVP [284]. Выбор функционала определяли необходимостью проведения дальнейших расчетов электронных спектров методом TDDFT. Функционал ω B97X-D3 относится к так

называемым «range-separated» гибридным функционалам, которые обеспечивали достаточную достоверность при описании последовательности возбуждённых синглетных и триплетных состояний для $\pi - \pi$ и $n - \pi$ переходов.

Как и моделирование структуры, расчеты электронных переходов выполняли с использованием пакета программ Orca, для визуализации результатов применяли средства пакета Orca и программу Molekel 5.4. Функционал, базис и учет влияния растворителя – те же, что и при оптимизации структур. Для всех исследованных частиц методом TDDFT определяли энергии первых восьми возбуждённых состояний и определяли типы соответствующих переходов ($\pi - \pi$ или $n - \pi$).

Полиамин **8** и комплекс с пирофосфатом

Полиамин **8** и его комплекс с пирофосфатом представляет собой систему более сложную, чем бисфосфонат (около 70 атомов против 56) и их моделирование требует существенно больших затрат машинного времени. В связи с этим в расчетах этих частиц ограничивались анализом наиболее стабильных структур комплексов и изучением форм нескольких верхних заселенных и нижних свободных молекулярных орбиталей. Достаточную для этого точность обеспечивает применение (в рамках той же теории функционала плотности) гибридного функционала PBE0 [361] и базиса def2-SVP[284]. В расчетах использовали то же программное обеспечение, что и в случае бисфосфонатов.

Оценка площади поверхности, занимаемой полиакрилатом

Расчет соотношения площадей поверхности частицы и полиакрилата выполняли для частицы диаметром 100 нм и молекулы полиакрилата с массой 4 кДальтона. Поскольку мономер имеет молекулярную массу 72, степень полимеризации составляет $4000/72 = 55,555 = 56$.

Для определения размеров использовали фрагмент, содержащий 22 мономера, структура которого была смоделирована методом молекулярной механики (силовое поле MM+). На Рисунке 5.3 показана часть этого фрагмента длиной десять единиц мономера.

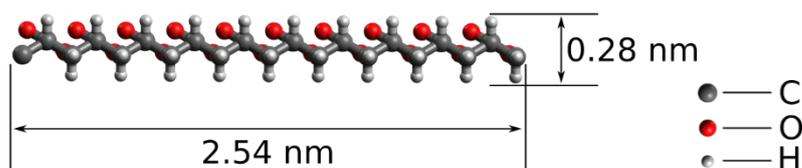


Рисунок 5.3 – Фрагмент структуры полиакрилата

Длина фрагмента 2,54 нм, ширина фрагмента 0,28 нм, площадь фрагмента $2,54 \cdot 0,28 = 0,7112 \text{ нм}^2$. В пересчете на 4000 Дальтон (56 мономеров) получали $(0,7112/10) \cdot 56 = 3,98 \text{ нм}^2 \approx 4 \text{ нм}^2$.

Площадь сферической частицы диаметром 100 нм равна $S = \pi D^2 = 3,14 \cdot 100^2 = 31400 \text{ нм}^2$. На такой площади помещается $31400/4 = 7850$ молекул полиакрилата.

Для оценки соотношения между площадью молекулы полиакрилата (4 кДальтона, степень полимеризации 56) и площадью поверхности сферической частицы диаметром 100 нм была смоделирована структура линейного фрагмента полиакрилата.

Моделирование выполняли методом молекулярной механики (силовое поле MM+) [362]. Для моделирования выбирали фрагмент полимера, содержащий 22 звена акриловой кислоты, причем каждую третью карбоксильную группу считали ионизированной.

Результаты оптимизации структуры сохраняли в виде файла в формате MDL MOL, а затем размеры молекулы были определены с использованием программы Avogadro.

Разработка методики определения производных 1,8-нафталевой кислоты методом ВЭЖХ

Подготовка хроматографа к работе

Проводили стандартные процедуры подготовки хроматографа к работе. Включали термостат, промывали инжектор элюентом **Б** в количестве 500 мкл, скорость потока при промывке 200 мкл/мин. Далее промывали иглу и колонку 1000 мкл/мин, со скоростью потока 150 мкл/мин элюентом **Б**. После этих стандартных процедур начинали серию анализа образцов реакционной смеси синтеза в микрожидкостном реакторе. Растворы образцов, содержащие 0,5 мг/мл вещества, растворенного в ацетонитриле, предварительно подготовленные для ВЭЖХ анализа, помещали в автосемплер в пробирках, пронумерованных в последовательности проведения анализа.

Построение градуировочных зависимостей для определения производных 1,8-нафталевой кислоты методом ВЭЖХ

Готовили по пять градуировочных растворов из соединений **1, 2, 3, 5, 6, 9-15**, предварительно очищенных методом колоночной хроматографии, в интервале концентраций от 0,05 мг/мл до 1 мг/мл. В качестве растворителя использовали ацетонитрил. Образцы растворяли с использованием ультразвуковой бани и затем центрифугировали. Виалы с растворами помещали в автосемплер прибора. Анализ

проводили на хроматографической колонке «ProntoSIL-120-5-C18 AQ» при температуре 35°C при скорости потока элюентов 150 мкл/мин. Элюенты **А**: 0,2 М раствор LiClO₄ и 0,005 М раствор HClO₄; **Б**: Ацетонитрил. Режим элюирования – градиентный (от 0% элюента **Б** до 100% элюента **Б**), с объемом элюента, проходящего через колонку за один анализ, от 2000 до 2500 мкл (в зависимости от соединения). Длина волны УФ-детектора $\lambda = 220-240$ нм. Объем пробы, вводимой в хроматограф, 2 мкл раствора. После проведения серии анализов полученные хроматографические пики обрабатывали в программе «МультиХром». По площадям пиков, усредненным после трех измерений, строили градуировочные графики для количественного определения веществ. Метрологические и аналитические характеристики соединений, а также градуировочные графики приведены ниже на Рисунках 5.4-5.13.

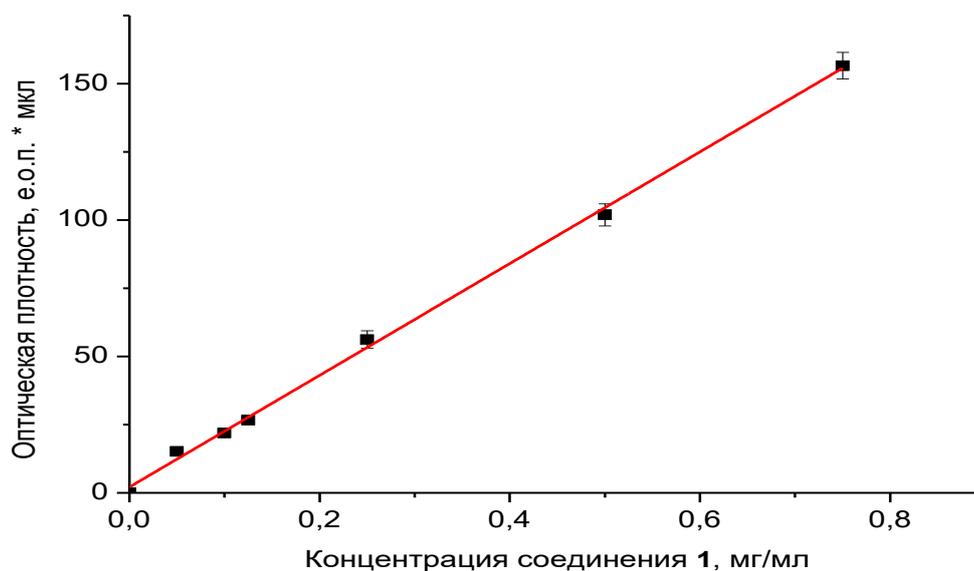


Рисунок 5.4 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **1** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0049 * S - 0,01$, $R_{\text{корр.}} = 0,9992$)

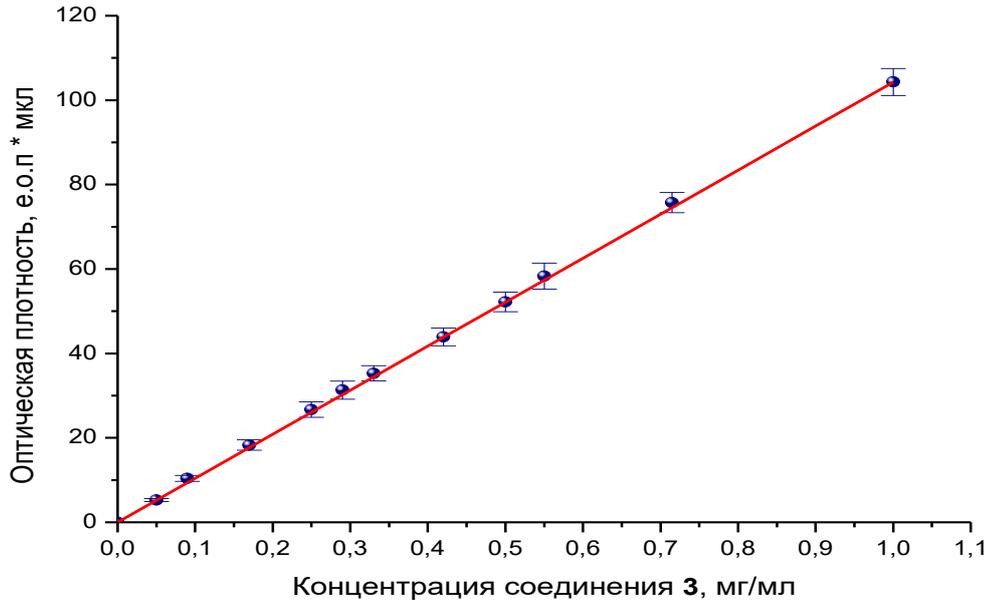


Рисунок 5.5 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **9** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,094 * S - 0,002$, $R_{\text{корр.}} = 0,9998$)

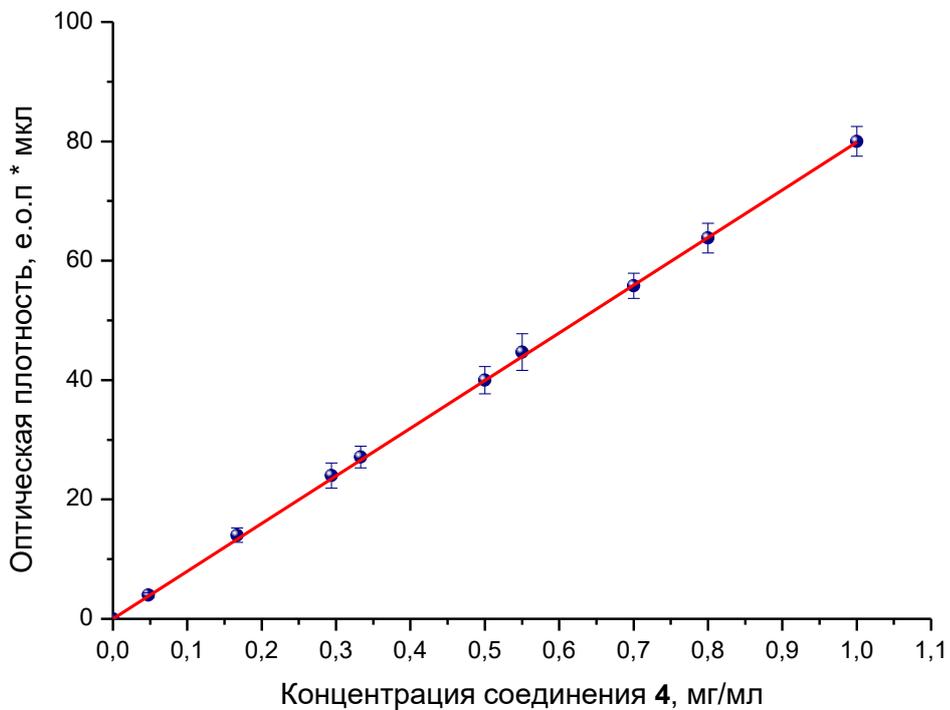


Рисунок 5.6 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **10** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0124 * S - 0,003$, $R_{\text{корр.}} = 0,9997$)

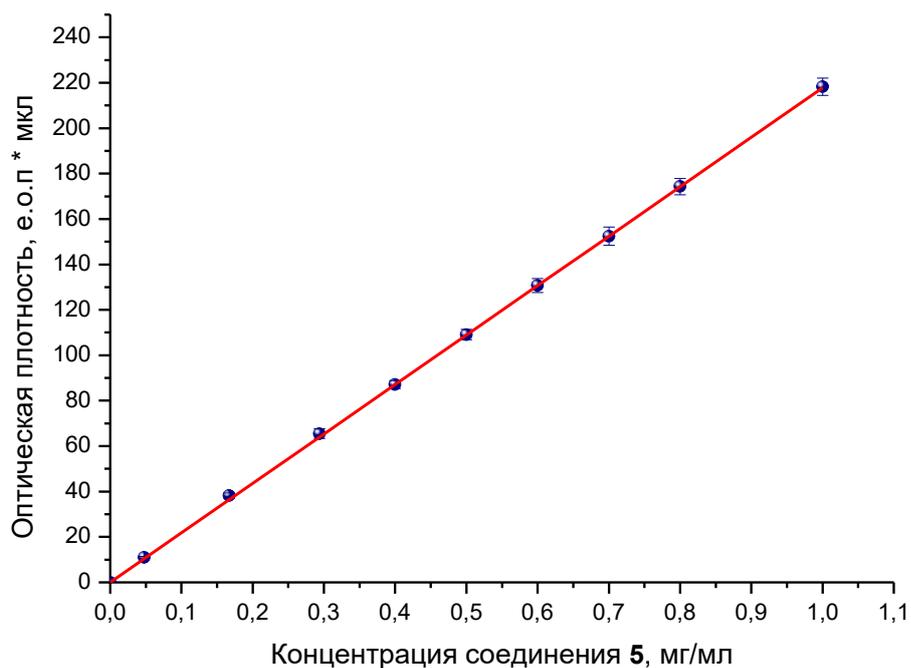


Рисунок 5.7 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **11** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0046 * S + 0,004$, $R_{\text{корр.}} = 0,9998$)

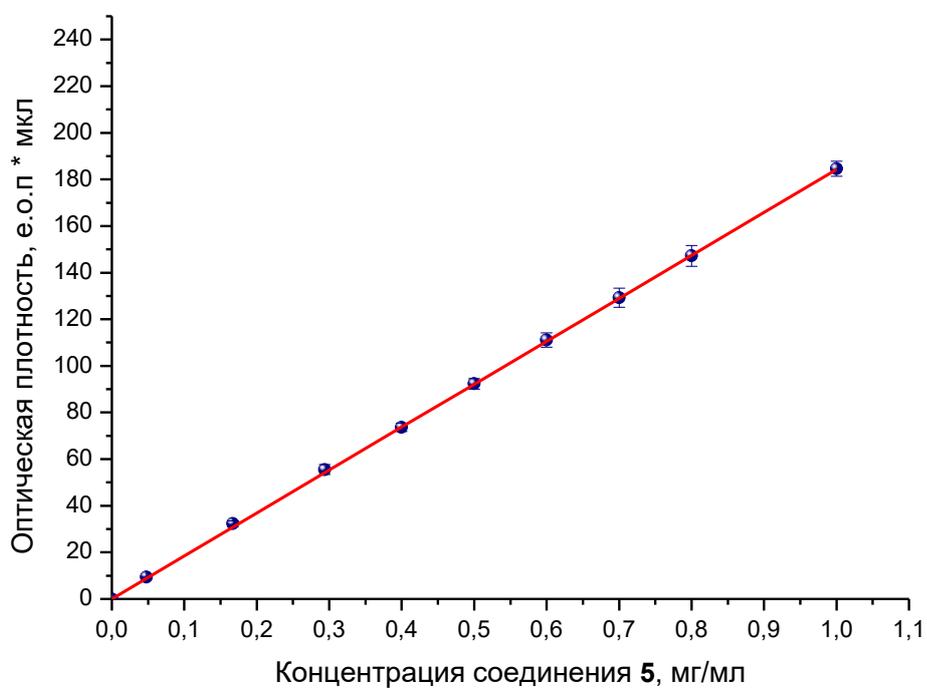


Рисунок 5.8 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **12** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0054 * S + 0,003$, $R_{\text{корр.}} = 0,9996$)

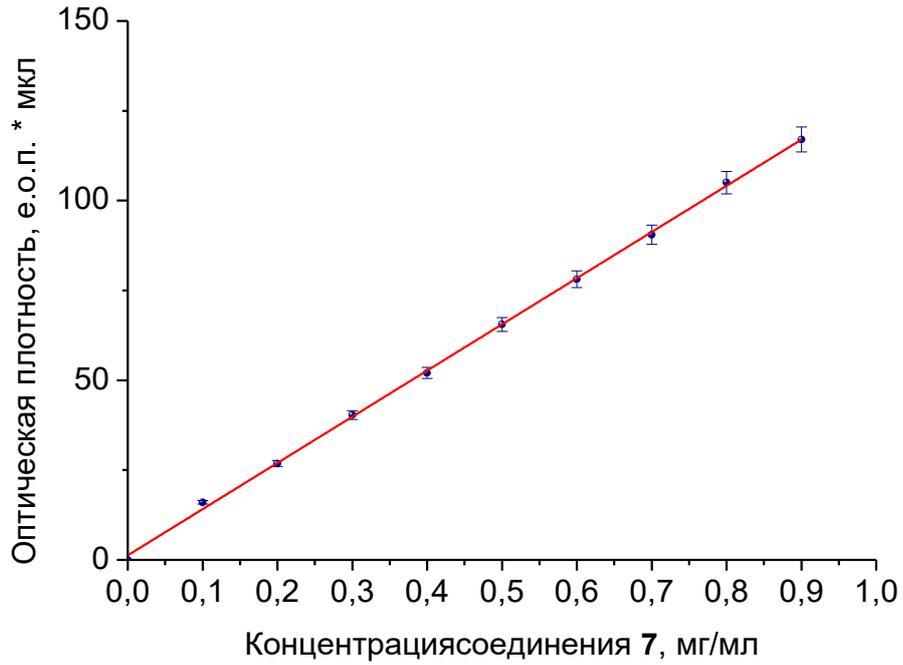


Рисунок 5.9 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **13** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0078 * S * 0,011$, $R_{\text{корр.}} = 0,9997$)

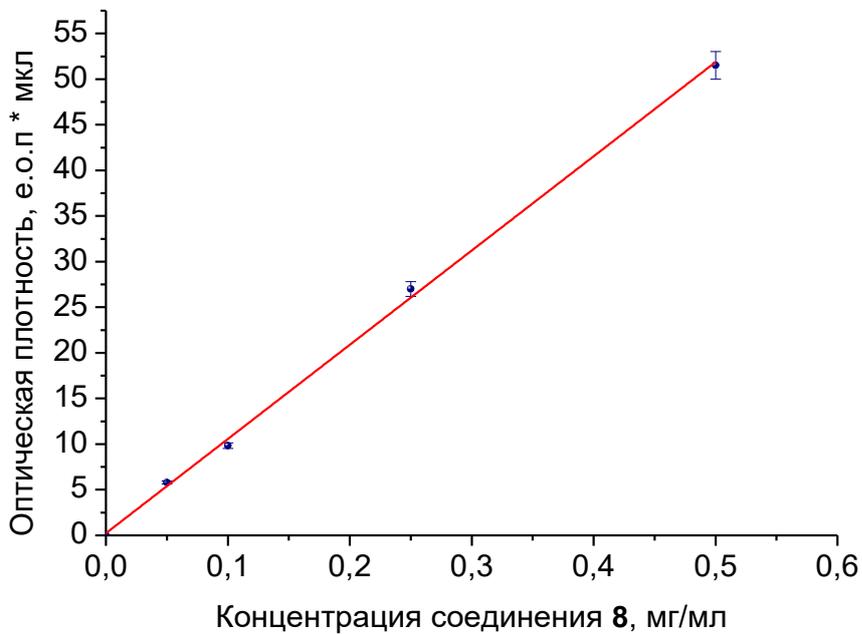


Рисунок 5.10 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **14** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0097 * S * 0,002$, $R_{\text{корр.}} = 0,9994$)

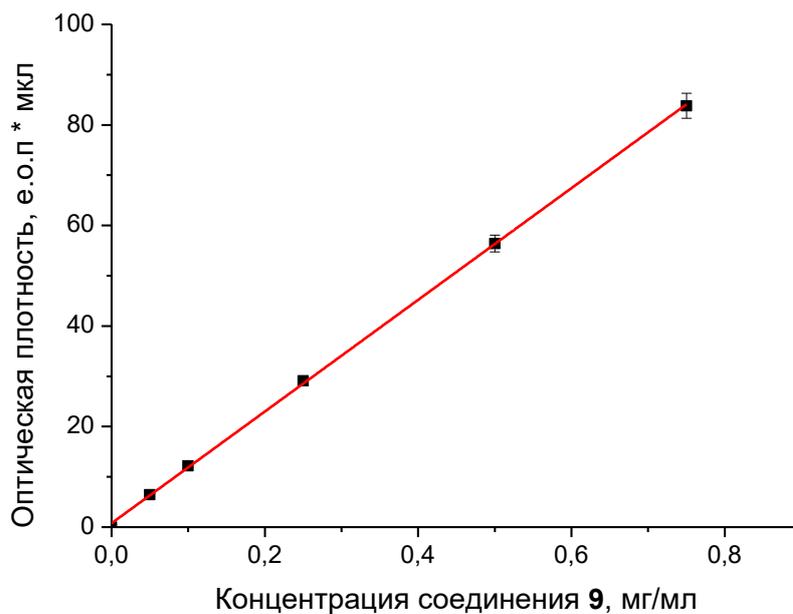


Рисунок 5.11 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **15** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0087 * S * 0,006$, $R_{\text{корр.}} = 0,9992$)

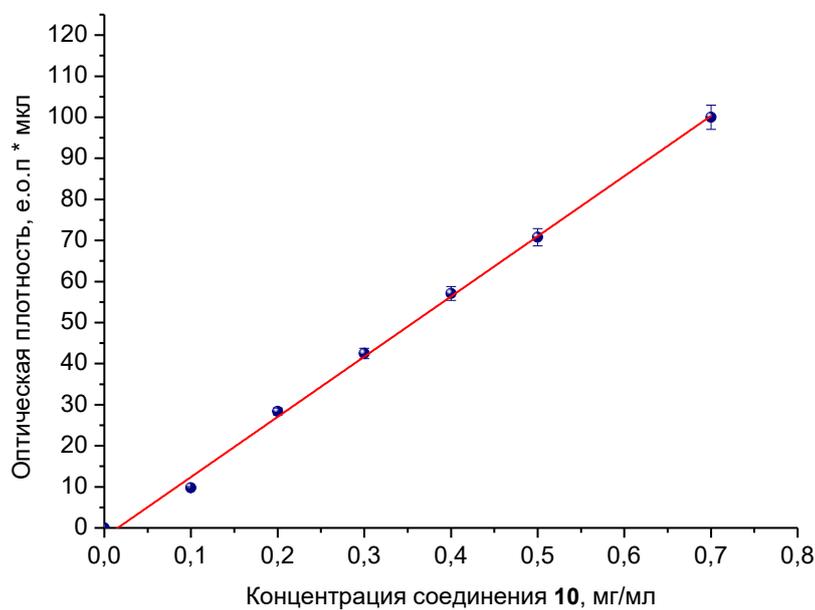


Рисунок 5.12 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **3** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0068 * S + 0,014$, $R_{\text{корр.}} = 0,9998$)

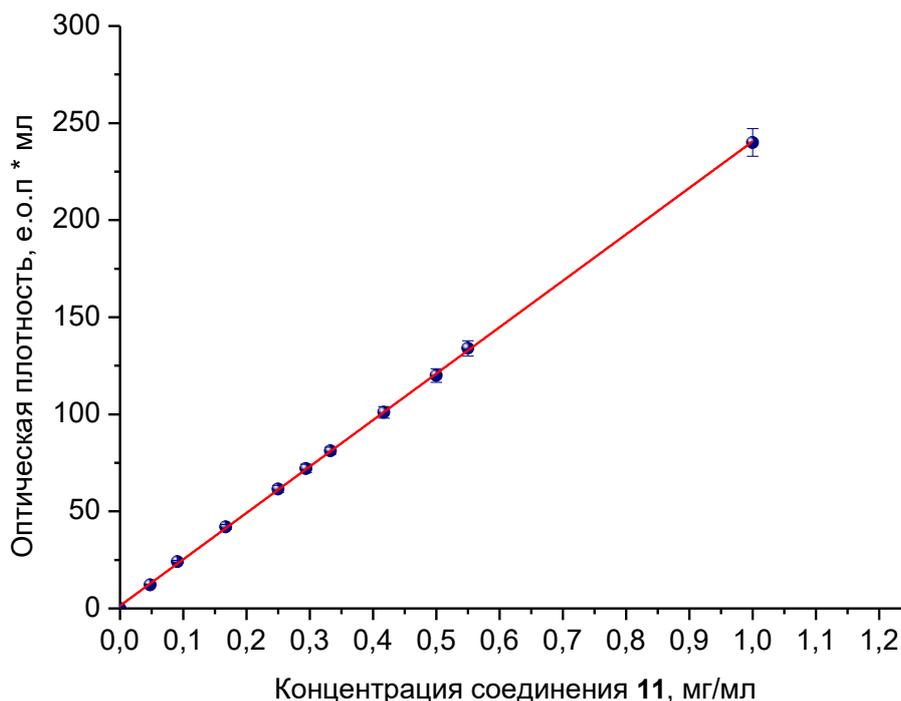


Рисунок 5.13 – График градуировочной зависимости концентрации раствора соединения **5** от площади пика на хроматограмме ($c = 0,0041 \cdot S - 0,003$, $R_{\text{корр.}} = 0,9998$)

Для расчета метрологических характеристик применяли программу «Microsoft Excel». В указанном диапазоне концентраций зависимость «концентрация вещества – площадь пика» для всех соединений носит линейный характер. Таким образом, уравнение регрессии имеет вид $c = k \cdot S + b$, где c – концентрация соединения в пробе, S – площадь хроматографического пика.

Коэффициент детерминации рассчитывали по формуле (5.8):

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{\text{res}}}{SS_{\text{tot}}} = \frac{\sum_i (c_i - f_i)^2}{\sum_i (c_i - c_{\text{cp}})^2} \quad (5.8)$$

где c_i – концентрация вещества в i измерении;

c_{cp} – среднее значение концентраций n измерений;

f_i – расчетное значение концентрации вещества в i измерении;

Расчет среднеквадратичного отклонения ведут по формуле (5.9):

$$CKO = \sqrt{\frac{\sum_i (c_i - c_{\text{cp}})^2}{n-1}} \quad (5.9)$$

Доверительный интервал вычисляли по формуле (5.10):

$$\delta = \pm CKO * t(n - 1; \alpha) \quad (5.10)$$

где $t(n - 1; \alpha)$ – коэффициент Стьюдента при $\alpha = 0,95$ и $n = 5$.

Исследование молекулярно-массового распределения полимерных ингибиторов

Исследование полимеров проводили при температуре колонки 25°C и в качестве элюента использовали 0,1 М NaNO₃ (рН элюента доводили до 7,5 с помощью NaOH), скорость потока составляет 0,8 мл/мин. Образцы полимеров растворяли в элюенте, концентрация полимера составляла 2 мг/мл, полученные растворы перед использованием фильтровали через мембранный фильтр Spartan (размер пор 0,45 мкм). Калибровку проводили по стандартным образцам полиэтиленгликоля и полиэтиленоксида с диапазоном молекулярных масс от 300 до 44000 Да (Waters и Merck). (Исследование проводилось в ИНЭОС РАН).

Методика исследования влияния катионов на оптические свойства полимеров

Для определения чувствительности флуоресценции к наличию фоновых катионов использовали метод спектрофлуориметрического титрования при 25±1°C и рН = 8,0 в водных растворах. В кварцевой кювете ($l=1$ см) готовили раствор соответствующего ингибитора с концентрацией 10 мг·дм⁻³ и записывали спектр флуоресценции. В полученный раствор далее прибавляли водный раствор соли металла, содержащий известный избыток катиона металла. После каждой добавки записывали спектр флуоресценции. Степень чувствительности флуоресценции оценивали как отношение площадей под кривыми спектров флуоресценции (S_x/S_0), выраженное в процентах, где S_x – площадь под кривой после добавки раствора соли металла, а S_0 – площадь под кривой исходного раствора.

Исследование характеристической вязкости образцов полиакриловой кислоты

Характеристическая вязкость полиакриловой кислоты связана с молекулярной массой полиакриловой кислоты уравнением Марка-Куна-Хаувинка-Сакурады (5.11), которое справедливо для разбавленных растворов полимеров. Уравнение имеет следующий вид:

$$\eta_{\text{хар}} = K_{\eta} \cdot M^{\alpha} \quad (5.11)$$

где $\eta_{\text{хар}}$ – характеристическая вязкость полимерной цепи с молекулярной массой M , а коэффициенты K_{η} и α – константы, величина которых зависит от природы полимера и растворителя и температуры.

Для полиакриловой кислоты и 0,1М раствора NaCl экспериментальным путем было установлено, что при 20°C значения K_{η} и α равны $7,07 \cdot 10^{-4}$ и 0,55 соответственно. Таким образом, уравнение Марка-Куна-Хаувинка-Сакурады для определения зависимости характеристической вязкости раствора полиакриловой кислоты в 0,1М растворе NaCl при 20°C имеет вид (5.12):

$$\eta_{\text{хар}} \cdot 7,07 \cdot 10^{-4} \cdot M^{0,55} \quad (5.12)$$

После синтеза полиакриловой кислоты в микрожидкостном реакторе, в каждом образце определяли массовую долю сухого остатка $\omega_{\text{с.о.}}$ по формуле (5.13):

$$\omega_{\text{с.о.}} = \frac{\text{масса сухого вещества}}{\text{масса раствора}} \quad (5.13)$$

Массу сухого вещества в образце определяли высушиванием навески образца с точно определенной массой раствора, при 140°C в сушильном шкафу.

Затем из каждого образца готовили 40 грамм 5%-ного раствора в 0,1М растворе NaCl. Для этого брали массу навески образца $m_{\text{нав}}$, полученного на микрофлюидном реакторе. Массу навески рассчитывали по формуле (5.14):

$$m_{\text{навески}} = \frac{2 \cdot 100\%}{\omega_{\text{с.о.}}}, \quad (5.14)$$

где $\omega_{\text{с.о.}}$ – массовая доля сухого остатка в образце, %.

Для получения 0,1 М раствора смешивали раствор образца, полученного в микрожидкостном реакторе, с массой равной $m_{\text{навески}}$, и массу NaCl в количестве 0,2108 г и растворяли в воде массой $m_{\text{H}_2\text{O}}$ (5.15):

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = 40 - m_{\text{навески}} \quad (5.15)$$

Готовый 5%-ный раствор полиакриловой кислоты перемешивали на плитке с магнитной мешалкой в течение 10 минут, при комнатной температуре, затем переносили в вискозиметр ВПЖ-1 с диаметром капилляра 0,54 мм, помещенный в термостат с температурой $20 \pm 0,1$ °C, в количестве 20 мл.

Вискозиметр с раствором полиакриловой кислоты термостатировали в течение 15 минут. После термостатирования раствора определяли его время истечения, погрешность

трех измерений не должна превышать 0,2 секунды. Далее пробу разбавляли 10 мл 0,1М раствора NaCl. Излишек полученного таким образом 3,33%-го раствора полиакриловой кислоты выливали из вискозиметра, затем продолжали измерения 3,33%-го раствора.

Расчет вязкости η раствора полимера производили по формуле (5.16):

$$\eta = \frac{t_n - 1}{c_n} \cdot \frac{t_p}{c_p}, \quad (5.16)$$

где t_n – времена истечения раствора полимера, с; t_p – время истечения растворителя, с;
 c_n – концентрация полимера в растворе, %.

По полученным значениям вязкости строили график зависимости вязкости от концентрации, по которому определяли $\eta_{\text{хар}}$ полимера акриловой кислоты.

Молекулярную массу находили из уравнения Марка-Куна-Хаувинка-Сакурады по уравнению (5.17):

$$M = 10^{\frac{\log(\eta_{\text{хар}} \cdot 10000 / 7,07)}{0,55}}. \quad (5.17)$$

В каждом из представленных в Таблице 2.2 (Глава 2) составов варьировали количество гипофосфита натрия, что влияет на молекулярную массу полиакриловой кислоты и, следовательно, величину характеристической вязкости. Результаты измерения характеристической вязкости в каждом из составов приведены в Таблице 2.2.

5.6. Экспериментальная часть к главе 3

Применение стандарта для DLS при изучении начала кристаллизации

Эксперимент с использованием нанодисперсии SiO₂

Стандартные нанодисперсии SiO₂ (Ludox TM40, GRACE Davison) и полистирола (Malvern) использовались в качестве внутренних эталонов для измерения интенсивности светорассеяния. TM40 представляет собой 45,6 масс. % водный раствор золя SiO₂ со средним диаметром частиц 40 нм (мономодальный) и pH 9. Разбавленный образец TM40 (0,027 мг · дм⁻³, pH 9) имеет дзета-потенциал в пределах –21 мВ. Образец полистирола 0,2 мг · дм⁻³ демонстрирует размер частиц 300-400 нм (мономодальный) с дзета-потенциалом –42 мВ. Обе концентрированные дисперсии, как известно, устойчивы к агрегации и способны сохранять неизменным свое первоначальное гранулометрическое распределение в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет.

Необходимые концентрации ингибитора и сравнения были получены путем разбавления нанофильтрованной деионизированной водой со значением pH 9 (NaOH).

Рассолы были выбраны таким образом, чтобы конечный пересыщенный раствор гипса имел минимальное отличие от эталона TM40 (pH 9). Были приготовлены два исходных раствора с дистиллированной водой и NaOH: кальцийсодержащий раствор ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $0,152 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ и NaCl, $0,2 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$, pH 9) и сульфатсодержащий раствор (Na_2SO_4 , $0,152 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ и NaCl, $0,2 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$, pH 9). При смешивании в объемном соотношении 1:1 эти растворы давали $0,076 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ перенасыщенного раствора сульфата кальция со значением pH 9 и $0,2 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ NaCl. К концу процесса осаждения ионная сила этого раствора составляла около $0,35 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$, в основном за счет NaCl.

Согласно [363] растворимость $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в водном растворе $0,2 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ NaCl соответствует $0,025 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ или $4,3 \text{ г} \cdot \text{дм}^{-3}$ при 25°C . Следовательно, $0,076 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ гипса в $0,35 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ NaCl при значении pH 9 и 25°C дает индекс насыщения SI ~ 3.

В холостых экспериментах 2 мл сульфатного рассола смешивали с 0,3 мл дистиллированной воды (pH 9), а затем к этой смеси добавляли 2 мл кальциевого рассола. Другой вариант, 2 мл сульфатного рассола смешивали с 0,3 мл раствора НТФ (pH 9), а затем к этой смеси добавляли 2 мл кальциевого раствора. Это соответствует содержанию НТФ в системе $7 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$ или $0,024 \text{ ммоль} \cdot \text{дм}^{-3}$. Затем отбирали 1 мл каждой смеси и переносили в кювету из полистирола Malvern для измерений DLS. Через один и тот же период времени (100 или 120 минут) порцию $0,025 \text{ мл}$ TM40 добавляли непосредственно в кювету с прозрачным перенасыщенным раствором гипса, и сразу же начинали измерение DLS.

Показатель преломления n (1,3397), вязкость η (1123,0 мкПа) и плотность d ($1,062 \text{ г} \cdot \text{дм}^{-3}$) $0,2 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ водного раствора NaCl были измерены и использованы для характеристики растворителя. Все рассолы и растворы ингибиторов солеотложения очищали с помощью нейлоновых фильтров Millipore $0,045 \text{ мкм}$, а затем с помощью неорганического мембранного фильтра Whatman Anotop 10 Plus $0,020 \text{ мкм}$ для удаления пыли и проверяли методом DLS на наличие наночастиц. Такую же процедуру проводили с растворами кальция и сульфата перед их смешиванием. Образцы насыщенных растворов сульфата кальция анализировали на размер частиц твердой фазы и ζ -потенциал.

Предварительно были исследованы эталонные нанозоли (ТМ40, полистирол), а также раствор НТФ в кальциевом рассоле.

Эксперимент с использованием нанодисперсии Ag

Стандартная коммерческая нанодисперсия Ag (АРГОВИТ, Вектор-Компания Вита, Новосибирск, Россия) использовалась в качестве внутреннего эталона света рассеяния. АРГОВИТ представляет собой водный раствор $13 \text{ г} \cdot \text{дм}^{-3}$ золя Ag, стабилизированного поливинилпирролидоном, со средним размером частиц диаметр от 40 до 90 нм (мономодальный). Концентрированные растворы имели слабое «плечо» в диапазоне от 6 до 12 нм, которое обычно невидимо в гипсовых рассолах. Поскольку частицы гипса обычно демонстрировали интенсивное рассеяние света на частицах размером более 100 нм, то АРГОВИТ вполне приемлем в качестве внутреннего эталона. АРГОВИТ показывает нулевой ζ -потенциал.

Поэтому АРГОВИТ нечувствителен к изменениям pH и концентрации электролитов. Известно, что его дисперсии устойчивы к агрегации и способны сохранять неизменным исходный гранулометрический состав в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет.

На дистиллированной воде были приготовлены два водных рассола: кальцийсодержащий рассол ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $0,152 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$, pH 5) и сульфатсодержащий рассол (Na_2SO_4 , $0,152 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$, pH 5). При смешивании с деионизированной водой в соотношении 1:1:1 по объему эти рассолы давали $0,05 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ перенасыщенный раствор сульфата кальция со значением pH 5 и $0,1 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ NaCl. К концу процесса осаждения ионная сила этого раствора обеспечивается в основном за счет NaCl. Согласно [363], растворимость $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в $0,1 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ водном растворе NaCl соответствует $0,020 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ при 25°C . Следовательно, концентрация гипса $0,05 \text{ моль} \cdot \text{дм}^{-3}$ при 25°C соответствует показателю насыщения $SI \sim 2,5$.

В холостых экспериментах 1 мл сульфатного рассола смешивали с 1,1 мл дистиллированной воды, затем добавляли 1 мл кальциевого рассола, и смесь вручную встряхивали. Затем отбирали 1 мл смеси и переносили в кювету из полистирола Malvern для измерений DLS. Рассеяние света контролировали до момента появления твердой фазы. Раствор АРГОВИТА (0,01 мл) добавляли непосредственно в кювету с 1 мл раствора гипса, как правило, на 30 мин позже, чем достигалось пересыщение. Концентрация АРГОВИТА во всех образцах составляет $0,065 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$. Все эксперименты с ингибиторами

образования накипи проводили несколько иначе. 1 мл сульфатного рассола смешивали с 1 мл воды и 0,1 мл раствора ингибитора. Смесь уравнивали в течение 30 минут, а затем добавляли 1 мл кальциевого солевого раствора. Это время необходимо для адсорбции ингибитора на поверхности инертных твердых частиц, присутствующих как в воде, так и в сульфатном рассоле. Затем отбирали 1 мл каждой смеси и переносили в кювету из полистирола Malvern. Через один и тот же период времени с холостым экспериментом порцию 0,01 мл раствора АРГОВИТА добавляли непосредственно в кювету с прозрачным перенасыщенным раствором гипса для измерения относительной интенсивности ДРС. Обычно для каждого измерения интенсивности светорассеяния выполняли от трех до десяти повторных запусков.

Растворы анализировали методом динамического светорассеяния. DLS-эксперименты проводили при температуре 25°C на приборе Malvern Nano ZS ($\lambda = 633$ нм, рабочая мощность 4 мВт) при $\theta = 173^\circ$. Показатель преломления n (1,3358), вязкость η (1006,0 мкПа) и плотность d ($09,962 \text{ г} \cdot \text{дм}^{-3}$) 0,1 моль $\cdot \text{дм}^{-3}$ водного раствора NaCl использовали для характеристики растворителя. Все рассолы и антискалантные растворы очищали с помощью нейлоновых фильтров Millipore 0,045 мкм для удаления пыли и проверяли методом DLS на наличие наночастиц, а затем с помощью неорганического мембранного фильтра Whatman Anotop 10 Plus с размером пор 0,020 мкм (дважды). Образцы насыщенных растворов сульфата кальция анализировали также на ζ -потенциал.

Эксперимент на установке обратного осмоса

Эксперименты проводились на лабораторном стенде, схема которого представлена на Рисунке 5.14.

Работа лабораторного стенда проводилась в режиме циркуляции. Исходная вода помещалась в бак исходной воды 1 емкостью 5 л. Из бака исходной воды вода насосом 2 подавалась в мембранный аппарат 3. Использовались рулонные мембранные элементы стандарта 1812 с мембранами типа BLN производства компании CSM (Корея): CSM 1812-100 GPD. Площадь мембран в элементе типа 1812 составляла 0,5 квадратных метра. Концентрат после мембранного аппарата возвращался в бак 1, а фильтрат сбрасывался в канализацию. Рабочее давление и расход концентрата регулировались с помощью регулировочного вентиля 12, установленного на линии концентрата.

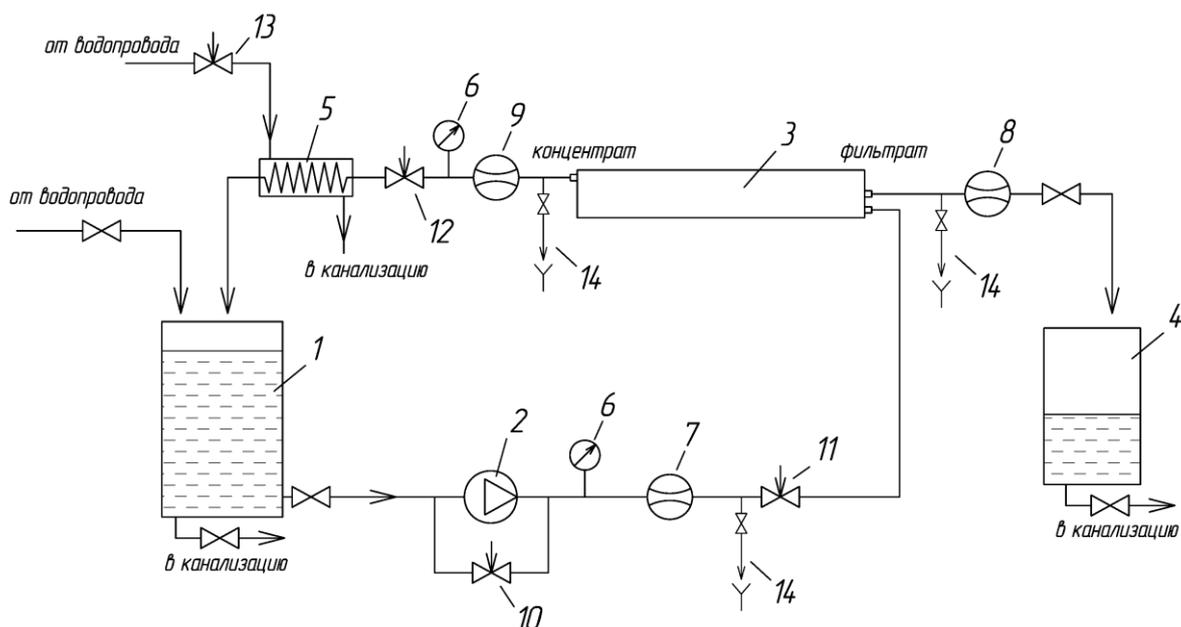


Рисунок 5.14 – Схема экспериментального стенда

Величина рабочего давления составляла $7,0 + 0,2$ Бар. Объем циркулирующего раствора контролировался по шкале на баке 1. Отбор проб циркулирующего раствора осуществлялся из бака 1, а пробы фильтрата отбирались из трубопровода фильтрата на выходе из установки.

5.7. Экспериментальные методы к разделу 4.1

Эксперимент мониторинга флуорофоров на стенде ЕМЕС

Используемый стенд представлял собой циркуляционный контур (Рисунок 5.15), моделирующий принцип работы градирни и оборудован проточным датчиком флуоресценции – 5 (Рисунок 5.15). Эксперимент проводили следующим образом: емкость (9) заполняли 2 литрами водопроводной воды, содержащей 50 мг/л ингибитора РАА-F1. Затем включали насос (1) и соответствующие датчики (2, 5, 6, 7, 8) для мониторинга параметров рабочего раствора; показания датчиков выводились на дисплей управляющего компьютера (на Рисунке 5.15 не изображен). Эксперимент проводили в течение 450 минут. На 90-ой, 170-ой и 360-ой минуте в емкость (9) дозировали раствор хлорида железа (III). Аналогичным образом эксперимент проводили с пирентетрасульфатом натрия, который использовали в концентрации 10 мг/л. Регистрировали результаты изменений, наблюдаемых с помощью флуоресцентного датчика при добавлении катионов Fe^{3+} .

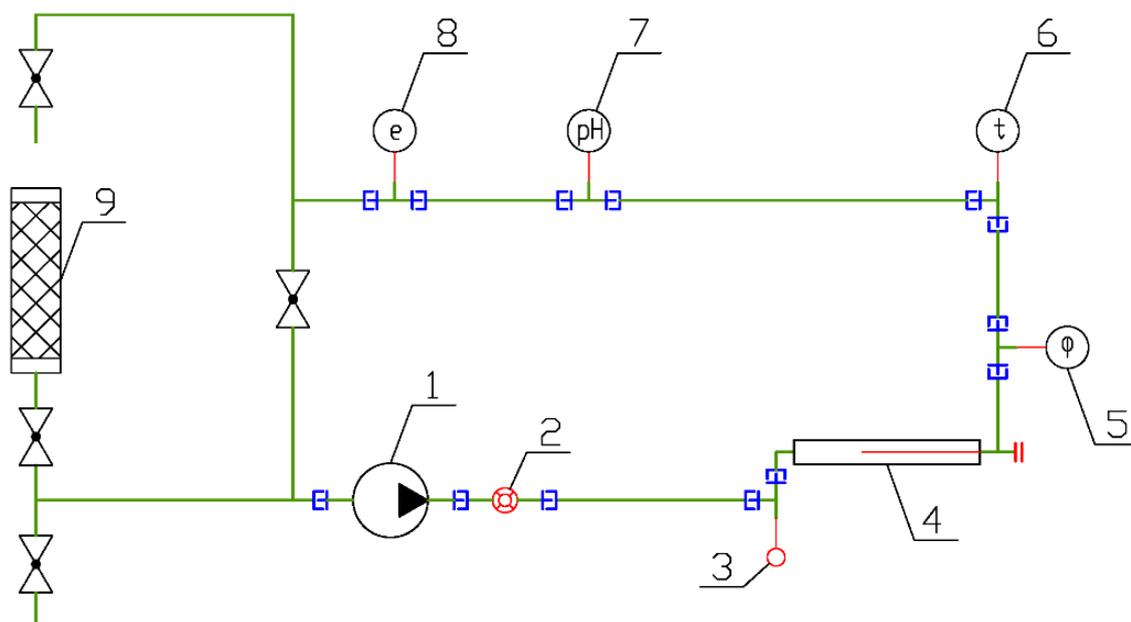


Рисунок 5.15 – Стенд, разработанный компанией ЕМЕС (Италия). Оборудование: 1) насос; 2) датчик расхода; 3) подогреватель; 4) ячейка для изучения процессов коррозии; 5) проточный флуориметрический датчик (ЕТРС*); 6) термопара (ЕТЕРСН18*), 7) рН-метр (ЕРНС*); 8) кондуктометр (ЕСДНЛ/10*); 9) емкость (имитат градирни).

*обозначения компании ЕМЕС

Апробация мониторинга флуорофоров на реальном объекте водоподготовки

Испытания полимерного ингибитора РАА-F1А проводились сотрудниками АО «ЭКОС-1» по утвержденной методике на вентиляторной градирне «Росинка 10/20» (производства НПФ «Техэкопром», Москва), охлаждающей оборотную воду, которая поступает с теплообменников цеха ректификации высококипящих и коррозионных растворителей на предприятии АО «ЭКОС-1» в г. Старая Купавна. Полный рабочий объем теплообменников составляет $4,5 \text{ м}^3$, оптимальный объемный расход оборотной воды на градирне $10\text{-}20 \text{ м}^3 \cdot \text{час}^{-1}$. На Рисунке 5.16 представлена упрощенная схема водооборотной системы без вспомогательного оборудования и контрольно-измерительной аппаратуры. Для эксперимента использовали городскую воду, поступающую на производство АО «ЭКОС-1», со следующими показателями: общая жесткость $5,5 \text{ мг-экв} \cdot \text{дм}^{-3}$, $\text{pH}=8,7$, $\text{C}(\text{Fe}^{3+}) = 1,6 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$. Ингибитор РАА-F1А использовали в концентрации $6 \text{ мг} \cdot \text{дм}^{-3}$.

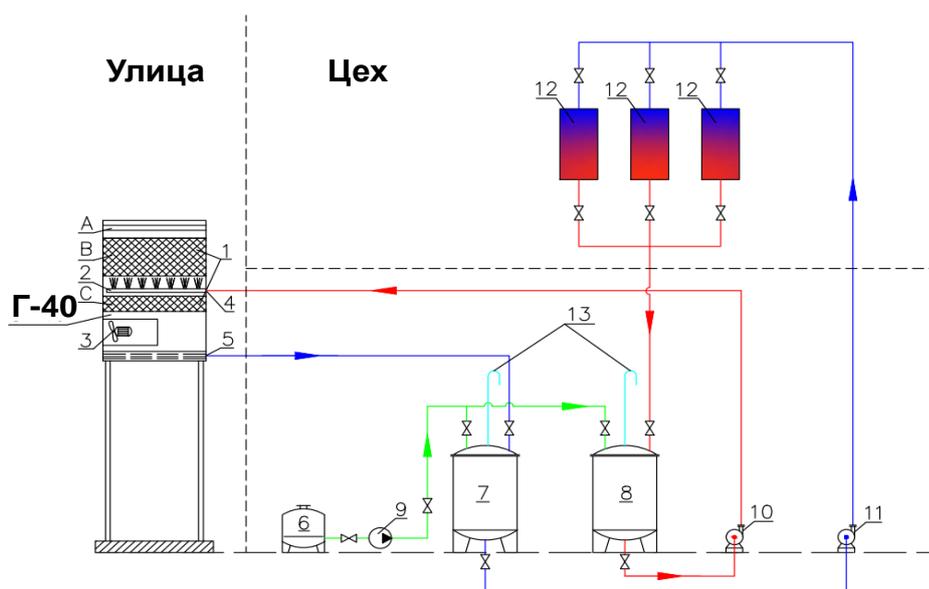


Рисунок 5.16 – Упрощенная схема водооборотной системы цеха ректификации высококипящих и коррозионных растворителей (АО «ЭКОС-1», Старая Купавна)

Описание схемы

Горячая вода с теплообменников ректификационных колонн – 12 собирается в сборнике для горячей воды – 8, откуда подается с помощью напорного насоса для горячей воды – 10 на вход водораспределителя – 2 вентиляторной градирни – Г-40 («Росинка 10/20»), в зоне В происходит основное охлаждение оборотной воды потоком воздуха, который создается вентилятором 3, в зоне С доохлаждение; зона А служит для улавливания капель. Охлажденная вода из зоны водоотведения – 5 собирается в сборнике для холодной воды – 7, откуда с помощью напорного насоса для холодной воды – 11 подается на охлаждение в теплообменники – 12. Дозирование реагентов предусмотрено в оба сборника 7, 8 с помощью дозирующего насоса 9 из емкости – 6. Сборники 7, 8 связаны с атмосферой воздушной линией 13.

5.8. Экспериментальные методы к разделу 4.2

Флуоресцентная визуализация

Флуоресцентная визуализация поглощения гидроксипатита клетками фибробластов ВJ-5ta изучалась с помощью флуоресцентного лазерного сканирующего микроскопа (LSM-710 Carl Zeiss) со следующими характеристиками лазеров: непрерывные с длинами волн 458, 488, 514, 561 и 633 нм, импульсный для двухфотонного возбуждения, настраиваемый от 690 до 1060 нм.

Синтез конъюгата соединений 12 и 15 и полимера PLGA-NB

Навески NB (6,1 мг, 13 мкмоль), Resomer® RG 502 H (Lot# 170300516, 0,5 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI, 24,9 мг, 130 мкмоль), диизопропиламина (2 мг, 13 мкмоль) растворяли в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре в темноте. Полученный раствор промывали смесью метанола (10 мл) и дистиллированной воды (10 мл) три раза для удаления водорастворимых побочных продуктов и исходных реагентов. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали на роторном испарителе. Полученный осадок растворяли в 12 мл этилацетата, раствор вносили в 120 мл гексана для осаждения полимера, фильтровали и сушили на воздухе. Выход составил 43%. Образование конъюгата и отсутствие примесей устанавливали при помощи ТСХ (элюент – дихлорметан : метанол : вода 6,5:2,5:0,4). Оптические свойства полученных конъюгатов представлены выше в Таблице 4.1 (Глава 4).

Из полученного полимера получали наночастицы методом простых эмульсий. Навески исходного полимера (100 мг) и полимера, модифицированного красителем (100 мг), растворяли в 4 мл хлористого метилена. Полученный раствор вносили в 20 мл 1% мас. раствора поливинилового спирта (9-10 кДа, гидролизован на 80%), гомогенизировали 1 минуту на механическом гомогенизаторе Ultra Turrax T 18 с насадкой 10G при 23600 об./мин с охлаждением на ледяной бане, и 3 минуты – на гомогенизаторе высокого давления AvestinC3 при 20000 psi. Органический растворитель удаляли на роторном испарителе до остаточного давления 25 мбар. Образовавшуюся суспензию наночастиц фильтровали на стеклянном фильтре Por. 1 для удаления крупной фракции частиц. К фильтрату добавляли криопротектор (D-маннитол) в количестве, необходимом для создания концентрации 2,5% мас. Суспензию разливали по пенициллиновым флаконам по 1 мл, замораживали при -70°C и лиофильно высушивали в два этапа: первый этап – основная сушка – 20 ч под давлением 0,30 мбар, второй этап – конечная сушка – 4 ч под давлением 0,12 мбар.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведено сравнение синтетических методов для получения новых флуоресцирующих маркеров на оптической платформе 1,8-нафталимида в микропотоке и в классических условиях. Показано, что применение микрофлюидных технологий для синтеза производных 1,8-нафталимида позволяет повысить конверсию исходных веществ, получить более высокий выход продукта (в среднем на 10 %) и осуществлять синтез в непрерывном режиме.
2. Разработаны и осуществлены два подхода к получению флуоресцирующих α -гидроксисифосфонатов на основе 1,8-нафталимидов. Установлено, что синтетический подход А (получение бисфосфонатной группы в условиях реакции Михаэлиса-Арбузова и Абрамова) является более времязатратным и менее экономичным. В тоже время, подход Б (ацилирование аминобисфосфоновых кислот производным 1,8-нафталевого ангидрида) является более предпочтительным ввиду доступности сырья и простоты технологического оформления.
3. Впервые показана возможность проведения в микрореакторе контролируемой радикальной реакции с получением флуоресцентно-меченных сополимеров с требуемой молекулярной массой. Преимуществами данного непрерывного процесса являются повышение выхода целевого продукта при меньшем содержании фосфора, устранение перегрева реакционной массы, более высокая гомогенность среды и снижение индекса полидисперсности флуоресцирующего полиакрилата.
4. Разработана технология производства полимерных антискалантов с флуоресцентной меткой на оптических платформах флуоресцеина и 1,8-нафталимида, с возможностью получения биоразлагаемых. Технология реализована на промышленной площадке ООО НПФ ТРАВЕРС, г. Старая Купавна.
5. Разработан криогель на основе N,N-диметилакриламида, содержащий селективный сенсор на бисфосфонаты. Предложен метод флуоресцентного определения концентрации фосфорсодержащих ингибитора солеотложения в водных средах.
6. В рамках диссертационной работы проведены лабораторные, стендовые и опытно-промышленные испытания с использованием флуоресцирующих полимерных ингибиторов солеотложения, которые продемонстрировали высокую

ингибирующую способностью, не уступающую коммерческим аналогам, при этом оптические свойства являются рН и катион (Fe^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) не зависимыми.

7. Применение флуоресцирующих ингибиторов позволило впервые в мировой практике провести визуализацию роста микрокристаллов карбонатов и сульфатов щелочно-земельных металлов в различных условиях. Обнаружено, что в процессе зарождения кристаллов доминирующим является процесс сорбции ионов на частицах «нанопыли» (гетерогенный механизм), таким образом блокируется поверхность инородных частиц и дальнейший рост кристалла.
8. Показано, что ряд полученных соединений имеет потенциальное применение в биологии и медицине. Маркеры со свободной концевой аминогруппой, могут быть использованы для получения флуоресцентно меченных наночастиц на основе полилактида, что важно для оптимизации доставки действующих веществ в органы-мишени. Флуоресцентные α -гидроксисфосфонаты могут применяться в качестве индикатора ранней кальцификации мягких тканей человека и животных.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Главы в книгах

1. Popov K., Oshchepkov M. Fluorescent markers in water treatment, in *Desalination and Water Treatment*// Eds.: M. Eyvaz and E. Yüksel, InTech London, United Kingdom, 2018. — 412 p. — 311-331 p.
2. Oshchepkov M., Tkachenko S., Popov K. Synthesis, properties and applications of novel fluorescent-tagged scale inhibitors in water treatment, in *Water-Formed Deposits: Fundamentals and Mitigation Strategies*// Eds.: Amjad, Z. and Demadis, K., Elsevier Inc, 2021.
3. Popov K., Oshchepkov M. Mechanisms of scale inhibition derived from a fluorescent-tagged antiscalant visualization, in *Water-Formed Deposits: Fundamentals and Mitigation Strategies*// Eds.: Amjad, Z. and Demadis, K., Elsevier Inc, 2021.

Статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

1. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Tkachenko S., Redchuka A., Rönkkömäkie H., Rudakova G., Pervov A., Popov K. Visualization of a novel fluorescent-tagged bisphosphonate behavior during reverse osmosis desalination of water with high sulfate content// *Separation and Purification Technology*. – 2021. - Vol.255.- P. 117382. **Scopus (Q1), IF-6.195.**
2. Oshchepkov A.S., Oshchepkov M.S., Oshchepkova M.V., Al-Hamry A., Kanoun O., Kataev E.A. Naphthalimide-based fluorescent polymers for molecular detection// *Adv. Optical Mater.*- 2021,- P. 2001913 **Scopus (Q1), IF-8.695.**
3. Ощепков М.С., Рудакова Г.Я., Ткаченко С.В., Ларченко В.Е., Попов К.И., Тушева М.А. Современное состояние теории действия ингибиторов солеотложений (обзор). // *Теплоэнергетика*. -2021, - № 5, с. 370–380. **SCOPUS (Q2), IF-0.920.**
4. Popov K., Oshchepkov M., Kovalenko A., Redchuk A., Dikareva J., Pochitalkina I. Scale nucleation natural precursors: a case study of “micro/nanodust” impurities nature in laboratory aqueous samples obtained from Moscow tap water// *Int. J. Corros. Scale Inhib.*- 2020- Vol.9. -№3 - P. 1097-1112. **Scopus (Q3), IF-1.696.**
5. Oshchepkov A., Oshchepkov M., Kamagurov S., Redchuk A., Oshchepkova M., Popov K., Kataev E. Fluorescence detection of phosphonates in water by a naphthalimide-based

receptor and derived cryopolymers //New Journal of Chemistry. – 2020. – Vol. 44. – №. 28. – P. 12113-12121. **Scopus (Q1), IF-3.347.**

6. Oshchepkov A., Oshchepkov M., Pavlova G., Ryabova A., Kamagurov S., Tkachenko S., Frolova S., Redchuk A., Popov K., Kataev E. Naphthalimide-functionalized bisphosphonates for fluorescence detection of calcification in soft tissues// Sensors and Actuators: B. Chemical. – 2020. – Vol. 314. - P. 128047-128057 **Scopus (Q1), IF-7.290.**

7. Oshchepkov M., Solovieva I., Menkov A., Tkachenko S., Udovenko V., Popov K. Continuous flow microfluidic implementation of a fluorescent marker into a polyacrylate moiety// J Flow Chem.- 2020.- Vol. 10(3) . - P. 545-550 **Scopus (Q1), IF-3.644.**

8. Oshchepkov M., Semyonkin A., Menkov A., Melnikov P., Valikhov M., Solov'eva I., Tkachenko S., Malinowskaya J. Microflow synthesis of fluorescent markers based on 1,8-naphthalimide for polylactide nanoparticles // Mendeleev Communications.- 2020.- Vol.30(6) . – P. 747-749 **Scopus (Q2), IF-1.859.**

9. Oshchepkov M., Popov K., Kovalenko A., Redchuk A., Dikareva J., Pochitalkina I. Initial stages of gypsum nucleation: the role of “nano/microdust/ // Minerals.- 2020. - Vol. 10(12), - P. 1083 -1096. **Scopus (Q2), IF-2.657.**

10. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Frolova S., Tkachenko S., Kamagurov S., Rudakova G., Popov K. Synthesis and visualization of a novel fluorescent-tagged polymeric antiscalant during gypsum crystallization in combination with bisphosphonate fluorophore // Crystals -2020, - Vol. 10. - № 11. - P. 992-1008. **Scopus (Q2), IF-2.490.**

11. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Redchuk A., Tkachenko S., Pervov A., Popov K. Gypsum crystallization during reverse osmosis desalination of water with high sulfate content in presence of a novel fluorescent-tagged polyacrylate // Crystals -2020, - Vol. 10. - № 4. - P. 309-335. **Scopus (Q2), IF-2.490.**

12. Oshchepkov M., Tkachenko S., Popov K. Synthesis and applications of fluorescent-tagged scale inhibitors in water treatment. A review// Int. J. Corros. Scale Inhib.- 2019- Vol.8. -№3 - P. 480-511. **Scopus (Q3), IF-1.696.**

13. Oshchepkov M., Popov K., Ryabova A., Redchuk A., Tkachenko S., Dikareva J., Koltinova E. Barite crystallization in presence of novel fluorescent-tagged antiscalants// Int. J. Corros. Scale Inhib.- 2019- Vol.8. -№4 - P. 998-1021. **Scopus (Q3), IF-1.696.**

14. Oshchepkov M.S., Pervov A.G., Golovesov V.A., Rudakova G.Ya., Kamagurov S.D., Tkachenko S.V., Andrianov A.P., Popov K.I. Use of a fluorescent antiscalant to investigate

scaling of reverse osmosis membranes // *Membranes and Membrane Technologies*. – 2019. – Vol. 1. – №. 4. – P. 254-266. **WOS**.

15. Popov K., Oshchepkov M., Afanas'eva E., Koltinova E., Dikareva Y., Rönkkömäki H. A new insight into the mechanism of the scale inhibition: DLS study of gypsum nucleation in presence of phosphonates using nanosilver dispersion as an internal light scattering intensity reference // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*- 2019- Vol. 560 -P. 122-129. **Scopus (Q2), IF-4.210**.

16. Oshchepkov M., Kamagurov S., Tkachenko S., Ryabova A., Popov K. Insight into the mechanisms of scale inhibition: a case study of a task-specific fluorescent-tagged scale inhibitor location on gypsum crystals // *ChemNanoMat*. – 2019. – Vol. 5. – № 5. – P. 586–592. **Scopus (Q1), IF-3.266**.

17. Popov K. I., Oshchepkov M. S., Shabanova N. A., Dikareva Yu. M., Larchenko V. E., Koltinova E. Ya. DLS study of a phosphonate induced gypsum scale inhibition mechanism using indifferent nanodispersions as the standards of a light scattering intensity comparison// *Int. J. Corros. Scale Inhib.* – 2018- Vol.7. - №1 - P. 9-24. **Scopus (Q3), IF-1.696**.

18. Коваленко Л.В., Ощепков М.С., Мыльникова А. Н., Удовенко В.А., Меньков А.О., Семчукова М.И., Соловьева И.Н. Конструкционные особенности микрофлюидных устройств и области их применения // *Бутлеровские сообщения*. - 2018.- Т. 55. -№ 9. - С. 91-105. **Журнал из перечня ВАК**.

19. Kamagurov S., Oshchepkov M., Nazarov D.G., Mancini S., Popov K., Tkachenko S., Rudakova G. Performance of a novel fluorescent-tagged polyacrylate at a cooling tower test facility: a bench-scale and industrial-scale evaluation // *Int. J. Corros. Scale Inhib.* – 2018. – Vol. 7. – №. 3. – P. 418-426. **Scopus (Q3), IF-1.696**.

20. Popov K., Oshchepkov M., Kamagurov S., Tkachenko S., Tusheva M., Dikareva Ju., Rudakova G. Synthesis and properties of novel fluorescent-tagged polyacrylate-based scale inhibitors // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2017. – Vol. 134. – №. 26. – P. 45017-45027. **Scopus (Q2), IF-2.668**.

21. Oshchepkova M.V., Oshchepkov M.S., Fedorova O.A., Fedorov Yu V., Lozinskii V.I. New copolymer gels based on N,N-dimethylacrylamide and crown-containing allyl derivative of 1,8-naphthalimide as optical sensors for metal cations in an organic medium// *Doklady Physical Chemistry* – 2017. – Vol. 476. – №. 2. – P. 181-185. **Scopus (Q3), IF-0.710**.

22. Oshchepkov A.S., Oshchepkov M. S., Arkhipova A.N., Panchenko P.A., Fedorova O.A. Synthesis of the 4-nitro-N-phenyl-1,8-naphthalimide annulated to thia- and azacrown ether moieties// Synthesis -2017 -Vol. 49 - P. 2231–2240. **Scopus (Q1), IF-2.694.**

Статьи в журналах, входящих в базу РИНЦ

23. Камагуров С.Д., Ощепков М.С., Попов К.И., Ткаченко С.В., Трохин В.Е., Трухина М.В. Многостадийный синтез флуоресцентных полимеров с применением микрофлюидных технологий на производственной базе ГК «ЭКОС-1» // Лаборатория и производство. - 2021- том 17 -№ 2 - с. 54-58. **РИНЦ.**

24. Павлов В. А., Меньков А.О., Семчукова М.И., Соловьева И.Н., Ощепков М.С. Синтез 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида с применением микрофлюидных технологий// Успехи в химии и химической технологии. -2020.- Т. 34. -№ 8. - С. 51-53. **РИНЦ.**

25. Oshchepkov M.S., Kovalenko L.V., Kotova Yu.O., Solov'eva I.N., Bystrova N.A., Kochetkov K.A. Potential of application of microfluidic devices in preparative chemistry// INEOS OPEN.- 2020. -Vol.3 -P. 92-98. **РИНЦ.**

26. Ощепков М.С., Попов К.И. Современные методы флуоресцентного контроля в промышленной водоподготовке // Лаборатория и производство. - 2019- том 5 -№ 1 - с. 110-120. **РИНЦ.**

27. Рудакова Г.Я., Попов К.И., Ощепков М.С., Первов А.Г., Андрианов А. П. Новые отечественные полимерные ингибиторы солеотложений «АМТЕК РО-1» И «АМТЕК РО-2» для предотвращения отложения минеральных солей в установках обессоливания и опреснения морской воды.// Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. - 2018- №2 - С. 44-49. **РИНЦ.**

Патенты РФ на изобретение:

1. Пат. 2605697 РФ. Способ получения биоразлагаемого ингибитора солеотложений / С.Д. Камагуров, Н.Е. Ковалева, М.С. Ощепков, К.И. Попов, Г.Я. Рудакова. - № 2015151471/04; заявл. 02.12.2015;опубл. 02.12.2016, Бюл. 36.

2. Пат. 2640339 РФ. Флуорофор и способ получения ингибитора солеотложений, содержащего флуорофор в качестве флуоресцентной метки / С. Д. Камагуров, Н. Е. Ковалева, М. С. Ощепков, К. И. Попов, Е. С. Старкова, С. В. Ткаченко. - № 2016114308; заявл. 13.04.2016; опубл. 27.12.2017, Бюл. 36.

3. Пат. 2660651 РФ. Низкомолекулярные сополимеры моноэтиленненасыщенных карбоновых кислот и их применение в качестве ингибиторов солеотложения в водооборотных системах / Ю. М. Дикарева, С. Д. Камагуров, М. В. Трухина, М. С. Ощепков, К. И. Попов. - № 2017115621; заявл. 04.05.2017; опубл. 09.07.2018, Бюл. 19.

4. Пат. 2699104 РФ. Новые флуоресцентные производные α -гидрокси-бисфосфонатов в качестве ингибиторов солеотложений, и способы их получения / К. И. Попов, С. Д. Камагуров, С. Ю. Фролова, М. С. Ощепков, С. В. Ткаченко, Д. А. Рубцова. - № 2018126460; заявл. 18.07.2018; опубл. 03.09.2019, Бюл. 25.

5. Заявка на патент 2020106266 РФ. Способ получения полимерного ингибитора солеотложений для водооборотных систем / Гусева О.В., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Попов К.И., Ощепков М.С. 2020

Статьи и тезисы в сборниках научных конференций

1. Дикарева Ю.М., Ткаченко С.В., Удовенко В.А., Соловьева И.Н., Ощепков М.С. Синтез флуоресцентных ингибиторов солеотложения с применением микрофлюидной технологии. //Восьмая Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020» : сборник тезисов. М.: Химический факультет МГУ им. М.В Ломоносова - 2020. -С. 469.

2. Камагуров С.Д., Ощепков М.С., Ощепкова М.В. Попов К.И., Ткаченко С.В. Флуоресцентный сенсорный криогель для анализа ингибиторов солеотложения в водоподготовке//Восьмая Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020» : сборник тезисов. М.: Химический факультет МГУ им. М.В Ломоносова - 2020. -С. 511.

3. Павлов В. А., Соловьева И. Н., Семёнкин А. С., Ощепков М. С. Синтез флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида для полилактидных наночастиц. Люминесценция и её применение в народном хозяйстве: сб. материалов. II научно-практического семинара. - Москва: НИЦ «Курчатовский институт» -ИРЕА, 2020.-С. 29-30.

4. Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Рудакова Г.Я., Коваленко А.Э. Новый флуоресцентный солеотложения, в промышленной полимерный ингибитор для применения водоподготовке Люминесценция и её применение в народном хозяйстве: сб. материалов. II научно-практического семинара. - Москва: НИЦ «Курчатовский институт» -ИРЕА, 2020.-С. 45-46.

5. Павлов В. А., Ощепков М. С., Соловьева И. Н. Применение микрофлюидных технологий для синтеза 4-хлор-1,8-нафталевого ангидрида. Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2020. – 70 Мб. [Электронное издание] С. 567.

6. Меньков А.О., Удовенко В.А., Котова Ю.О., Павлов В.А., Ощепков М.С. Синтез флуоресцентных маркеров на основе 1,8-нафталимида в условиях микропотока. VIII Молодежная конференция ИОХ РАН. Сборник тезисов докладов. – Москва, Россия. – 2019. – С. 133.

7. Фролова С.Ю., Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В. Синтез новых флуоресцентных α -гидроксисфосфонатов. Спектроскопия координационных соединений: тез. докл. XVI Международной конференции. – Краснодар: Кубанский гос. ун-т, 2019. – 201 с.

8. Ощепкова М.В., Ощепков М.С. Новые полимерные гели, содержащие производное азакраун-1,8-нафталимида, в качестве оптических сенсоров на катионы щелочноземельных металлов. Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2019. – 70 Мб. [Электронное издание] ISBN 978-5-9-00150-123-7 (https://lomonosov2019.chem.msu.ru/files/abstracts/lomonosov2019_chemistry_proceedings.pdf), С. 237.

9. Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Головесов В.А., Попов К.И. Изучение механизмов ингибирования и визуализация солеотложений на мембране в

процессе работы установки обратного осмоса при помощи нового флуоресцентного ингибитора. XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В бт. Т №3: тез. докл. – Санкт-Петербург – 2019 – С. 239.

10. Ощепков М.С., Клевцов А.А., Дикарева Ю.М. Решение проблем энергоэффективности систем водоподготовки в России при помощи отечественных химических реагентов. XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В бт. Т №3: тез. докл. – Санкт-Петербург – 2019 – С. 238.

11. Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Дикарева Ю.М., Ткаченко С.В. Визуализация солеотложений на мембране в процессе работы установки обратного осмоса при помощи нового флуоресцентного ингибитора. Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2019. – 70 Мб. [Электронное издание] ISBN 978-5-9-00150-123-7 (https://lomonosov2019.chem.msu.ru/files/abstracts/lomonosov2019_chemistry_proceedings.pdf), С. 985.

12. Попов К.И., Ощепков М.С. Современное состояние теории действия ингибиторов солеотложений. VIII Научно-практическая конференция «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования» в рамках Международной выставки «Химия 2019». – Москва, Россия – 2019 – С.5–11.

13. Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Попов К.И., Рудакова Г.Я., Тушева М.А. Исследование полимерного ингибитора солеотложения, содержащего флуоресцентную метку. Стендовые и промышленные испытания VIII Научно-практическая конференция «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования» в рамках Международной выставки "Химия 2019". – Москва, Россия – 2019 – С.18–20.

14. Головесов В.А., Первов А.Г., Рудакова Г.Я., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Андрианов А.П., Ощепков М.С., Попов К.И. Применение флуоресцентного ингибитора для изучения процессов образования кристаллических осадков в установках обратного осмоса. VIII Научно-практическая конференция «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования» в рамках Международной выставки «Химия 2019». – Москва, Россия – 2019 – С.36–40.

15. M. Oshchepkov, S. Kamagurov, S. Tkachenko, K. Popov. Design and synthesis of fluorescent-tagged scale inhibitors. 8th European Chemistry Congress. June 21-23, 2018 // Paris, France.

16. K. Popov, M. Oshchepkov, Y. Dikareva and S. Kamagurov. Some progress in scale inhibition mechanisms understanding, provided by a fluorescent visualization of gypsum scale formation and a special dynamic light scattering technique. 8th European Chemistry Congress. June 21-23, 2018 // Paris, France.

17. Камагуров С.Д., Ощепков М.С., Фролова С.Ю., Ткаченко С.В. Новые флуоресцентные бисфосфонаты на основе 1,8-нафталимидов в качестве потенциальных кандидатов на роль диагностических и лекарственных препаратов нового поколения. Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2018): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2018. – 220 с. ISBN 978-5-9500371-2-2.

18. Ощепков М.С., Камагуров С.Д., Ткаченко С.В., Попов К.И. Новые ингибиторы солеотложения для водооборотных систем, содержащие флуоресцентную метку. В рамках VII-ой Научно-практической конференции «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования», Москва, 25-26 октября 2017 г, ЦВК «Экспоцентр», С. 105-110.

19. Ощепков М.С., Попов К.И. Изучение механизма процесса ингибирования солеотложений с применением современных методов физико-химического анализа. В рамках VII-ой Научно-практической конференции «Современные технологии водоподготовки и защиты оборудования от коррозии и накипеобразования», Москва, 25-26 октября 2017 г, ЦВК «Экспоцентр», С. 69-85.

20. A.Andrianov, A.Pervov, K.Popov, G.Rudakova, M.Oshchepkov, S.Kamagurov. Investigation of new biodegradable “green” antiscalants efficiencies in various RO applications. Abstracts Desalination for the Environment: Clean Water and Energy, 22-26 May 2016, Marriott Park Hotel, Rome, Italy, P.27-28.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaewjua K., Nakthong P., Chailapakul O., Siangproh W. Flow-based system: a highly efficient tool speeds up data production and improves analytical performance. // *Analytical Sciences*. – 2020. – P. 20SAR02.
2. Bogdan A.R., Dombrowski A.W. Emerging trends in flow chemistry and applications to the pharmaceutical industry. // *Journal of medicinal chemistry*. – 2019. – V. 62. – № 14. – P. 6422–6468.
3. Steinegger A., Wolfbeis O.S., Borisov S.M. Optical sensing and imaging of pH values: spectroscopies, materials, and applications. // *Chemical reviews*. – 2020. – V. 120. – № 22. – P. 12357–12489.
4. Liu Z., Duan C., Jiang S., Zhu C., Ma Y., Fu T. Microfluidic step emulsification techniques based on spontaneous transformation mechanism: A review. // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2020.
5. Chen Z., Xu J., Wang Y. Gas-liquid-liquid multiphase flow in microfluidic systems: A review. // *Chemical Engineering Science*. – 2019. – V. 202. – P. 1–14.
6. Shin S. Diffusiophoretic separation of colloids in microfluidic flows. // *Physics of Fluids*. – 2020. – V. 32. – № 10. – P. 101302.
7. He Y., Kim K.-J., Chang C. Segmented microfluidic flow reactors for nanomaterial synthesis. // *Nanomaterials*. – 2020. – V. 10. – № 7. – P. 1421.
8. Oshchepkov A.S., Oshchepkov M.S., Oshchepkova M.V., Al-Hamry A., Kanoun O., Kataev E. A. Naphthalimide-based fluorescent polymers for molecular detection. // *Advanced Optical Materials*. – 2021. – P. 2001913.
9. Mou L., Jiang X. Materials for microfluidic immunoassays: A review. // *Advanced Healthcare Materials*. – 2017. – V. 6. – № 15. – P. 1601403.
10. Cui P., Wang S. Application of microfluidic chip technology in pharmaceutical analysis: A review. // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2019. – V. 9. – № 4. – P. 238–247.
11. Andersen A., Zheng W.F., Sutherland D.S., Jiang X.Y. Versatile multiple protein nanopatterning within a microfluidic channel for cell recruitment studies. // *Lab on a Chip*. – 2015. – V. 15. – № 24. – P. 4524–4532.
12. Esch E.W., Bahinski A., Huh D. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2015. – V. 14. – № 4. – P. 248–260.

13. Feng Q., Sun J., Jiang X. Microfluidics-mediated assembly of functional nanoparticles for cancer-related pharmaceutical applications. // *Nanoscale*. – 2016. – V. 8. – № 25. – P. 12430–12443.
14. Li X., Jiang X. Microfluidics for producing poly (lactic-co-glycolic acid)-based pharmaceutical nanoparticles. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – V. 128. – P. 101–114.
15. Yew M., Ren Y., Koh K.S., Sun C., Snape C. A review of state-of-the-art microfluidic technologies for environmental applications: detection and remediation. // *Global Challenges*. – 2019. – V. 3. – № 1. – P. 1800060.
16. Kabanov A.V., Klyachko N.L., Nametkin S.N., Merker S., Zaroza A.V., Bunik V.I., Ivanov M.V., Levashov A.V. Engineering of functional supramacromolecular complexes of proteins (enzymes) using reversed micelles as matrix microreactors. // *Protein Engineering*. – 1991. – V. 4. – № 8. – P. 1009–1017.
17. Балабан-Ирменин Ю.В., Рудакова Г.Я., Маркович Л.М. Применение антинакипинов в энергетике низких параметров. – Москва: Новости теплоснабжения. – 2011. – 208 с.
18. Kang W., Wang T., Zhang H., Hou X., Zhang X., Zhu T., Yang H. A dynamic scale location monitor method to predict oilfield blockage during water flooding. // *Journal of Petroleum Science and Engineering*. – 2020. – P. 107168.
19. Matin A., Rahman F., Shafi H.Z., Zubair S.M. Scaling of reverse osmosis membranes used in water desalination: Phenomena, impact, and control; future directions. // *Desalination*. – 2019. – V. 455. – P. 135–157.
20. Scale Inhibitors Market – Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2016–2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.transparencymarketresearch.com/>. (дат обращения 25. 12.2020)
21. Oshchepkov M.S., Kovalenko L. V., Kotova Yu. O., Solov'eva I. N., Bystrova N. A., Kochetkov K. A. Potential of application of microfluidic devices in preparative chemistry. // *ИНЭОС OPEN*. – 2020. – V. 3. – № 3. – P. 92–98.
22. Коваленко Л.В., Ощепков М.С., Мыльникова А. Н., Удовенко В.А., Меньков А.О., Семчукова М.И., Соловьева И.Н. Конструкционные особенности микрофлюидных устройств и области их применения. // *Бутлеровские сообщения*. – 2018. – Т. 55. – № 9. – С. 91–105.

23. Lee C. C., Sui G., Elizarov A., Shu C.J., Shin Y.S., Dooley A.N., Tseng, H.R. Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics. // *Science*. – 2005. – V. 310. – № 5755. – P. 1793–1796.
24. Hartman R.L., McMullen J.P., Jensen K.F. Deciding whether to go with the flow: Evaluating the merits of flow reactors for synthesis. // *Angewandte Chemie*. – 2011. – V. 50. – № 33. – P. 7502–7519.
25. Asai T., Takata A., Ushioji Y., Iinuma Y., Nagaki A., Yoshida J.I. Switching reaction pathways of benzo[b]thiophen-3-ylolithium and benzo[b]furan-3-ylolithium based on high-resolution residence-time and temperature control in a flow microreactor. // *Chemistry Letters*. – 2011. – V. 40. – № 4. – P. 393–395.
26. Illg T., Hessel V., Löb P., Schouten J.C. Continuous synthesis of tert-butyl peroxyvalate using a single-channel microreactor equipped with orifices as emulsification units. // *ChemSusChem*. – 2011. – V. 4. – № 3. – P. 392–398.
27. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. // *Chemistry – A European Journal*. – 2008. – V. 14. – № 25. – P. 7470–7477.
28. McMullen J.P., Jensen K.F. Integrated microreactors for reaction automation: New approaches to reaction development. // *Annual Review of Analytical Chemistry*. – 2010. – V. 3. – № 1. – P. 19–42.
29. Chiu D.T., Demello A.J., Di Carlo D., Doyle P.S., Hansen C., Maceiczky R.M., Wootton R.C. Small but perfectly formed? successes, challenges, and opportunities for microfluidics in the chemical and biological sciences. // *Chem*. – 2017. – V. 2. – № 2. – P. 201–223.
30. Microfluidics [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dantecdynamics.com/solutions-applications/applications/microfluidics/> (дата обращения: 30.01.2021).
31. Inamdar N.K., Borenstein J.T. Microfluidic cell culture models for tissue engineering. // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2011. – V. 22. – № 5. – P. 681–689.
32. Lei Y., Tang L., Xie Y., Xianyu Y., Zhang L., Wang P., Jiang X. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer. // *Nature Communications*. – 2017. – V. 8. – P. 15130.

33. Roesner S., Buchwald S.L. Continuous-flow synthesis of biaryls by negishi cross-coupling of fluoro- and trifluoromethyl-substituted (hetero)arenes. // *Angewandte Chemie*. – 2016. – V. 55. – № 35. – P. 10463–10467.
34. Min K.I., Lee T.H., Park C.P., Wu Z.Y., Girault H.H., Ryu I., Kim D.P. Monolithic and flexible polyimide film microreactors for organic microchemical applications fabricated by laser ablation. // *Angewandte*. – 2010. – V. 49. – № 39. – P. 7063–7067.
35. Nguyen N.T., Wu Z. Micromixers: A review. // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. – 2004. – V. 15. – № 2. – P. 1–16.
36. Lin C.H., Tsai C.H., Fu L.M. A rapid three-dimensional vortex micromixer utilizing self-rotation effects under low Reynolds number conditions. // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. – 2005. – V. 15. – № 5. – P. 935–943.
37. Yoshida J.I., Nagaki A., Yamada T. Flash chemistry: Fast chemical synthesis by using microreactors. // *Chemistry – A European Journal*. – 2008. – V. 14. – № 25. – P. 7450–7459.
38. D'Attoma J., Cozien G., Brun P.L., Robin Y., Bostyn S., Buron F., Routier S. Fast functionalization of (7-aza)indoles using continuous flow processes. // *ChemistrySelect*. – 2016. – V. 1. – № 3. – P. 338–342.
39. Gustafsson T., Gilmour R., Seeberger P.H. Fluorination reactions in microreactors. // *Chemical Communications*. – 2008. – № 26. – P. 3022–3024.
40. Deng Q., Shen R., Ding R., Zhang, L. Bromination of Aromatic Compounds using Bromine in a Microreactor. // *Chemical Engineering and Technology*. – 2016. – V. 39. – № 8. – P. 1445–1450.
41. Šterk D., Jukič M., Časar Z. Application of flow photochemical bromination in the synthesis of a 5-bromomethylpyrimidine precursor of rosuvastatin: Improvement of productivity and product purity. // *Organic Process Research and Development*. – 2013. – V. 17. – № 1. – P. 145–151.
42. Garcia-Egido E., Wong S.Y.F., Warrington B.H. A Hantzsch synthesis of 2-aminothiazoles performed in a heated microreactor system. // *Lab on a Chip*. – 2002. – V. 2. – № 1. – P. 31–33.
43. Watts P., Haswell S.J., Pombo-Villar E. Electrochemical effects related to synthesis in microreactors operating under electrokinetic flow. // *Chemical Engineering Journal*. – 2004. – V. 101 – № 1–3. – P. 237–240.

44. Sands M., Haswell S.J., Kelly S.M., Skelton V., Morgan D.O., Styring P., Warrington B. The investigation of an equilibrium dependent reaction for the formation of enamines in a microchemical system. // *Lab on a Chip*. – 2001. – V. 1. – № 1. – P. 64–65.
45. Yoshida J.I., Suga S. Basic concepts of «cation pool» and «cation flow» methods and their applications in conventional and combinatorial organic synthesis. // *Chemistry - A European Journal*. – 2002.
46. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. // *Chimia*. – 2002. – V. 56. – № 11. – P. 636–646.
47. Wootton R.C.R., Fortt R., De Mello A.J. A microfabricated nanoreactor for safe, continuous generation and use of singlet oxygen. // *Organic Process Research and Development*. – 2002. – V. 6 – № 2. – P. 187–189.
48. Taghavi-Moghadam S., Kleemann A., Golbig K.G. Microreaction technology as a novel approach to drug design, process development and reliability. // *Organic Process Research and Development*. – 2001. – V. 5. – № 6. – P. 652–658.
49. Atodiresei I., Vila C., Rueping M. Asymmetric organocatalysis in continuous flow: Opportunities for impacting industrial catalysis. // *ACS Catalysis*. – 2015. – V. 5. – № 3. – P. 1972–1985.
50. Gemoets H.P., Su Y., Shang M., Hessel V., Luque R., Noel T. Liquid phase oxidation chemistry in continuous-flow microreactors. // *Chemical Society Reviews*. – 2016. – V. 45. – № 1. – P. 83–117.
51. Rehm T.H. Photochemical fluorination reactions - a promising research field for continuous-flow synthesis. // *Chemical Engineering and Technology*. – 2016. – V. 39. – № 1. – P. 66–80.
52. Movsisyan M., Delbeke E.I.P., Berton J.K.E.T., Battilocchio C., Ley S.V., Stevens C.V. Taming hazardous chemistry by continuous flow technology. // *Chemical Society Reviews*. – 2016. – V. 45. – № 18. – P. 4892–4928.
53. Jolliffe H.G., Gerogiorgis D.I. Plantwide design and economic evaluation of two Continuous Pharmaceutical Manufacturing (CPM) cases: Ibuprofen and artemisinin. // *Computers and Chemical Engineering*. – 2016. – V. 91. – P. 269–288.
54. Charaschanya M., Bogdan A.R., Wang Y., Djuric S.W. Nucleophilic aromatic substitution of heterocycles using a high-temperature and high-pressure flow reactor. // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V. 57. – № 9. – P. 1035–1039.

55. Chen M., Buchwald S.L. Continuous-flow synthesis of 1-substituted benzotriazoles from chloronitrobenzenes and amines in a C-N bond formation/hydrogenation/diazotization/cyclization sequence. // *Angewandte Chemie*. – 2013. – V. 52. – № 15. – P. 4247–4250.
56. Wiles C., Watts P. Translation of microwave methodology to continuous flow for the efficient synthesis of diaryl ethers via a base-mediated S_NAr reaction. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 7. – P. 1360–1371.
57. Ewan H.S., Iyer K., Hyun S.H., Wlekinski M., Cooks R.G., Thompson D.H. Multistep Flow Synthesis of Diazepam Guided by Droplet-Accelerated Reaction Screening with Mechanistic Insights from Rapid Mass Spectrometry Analysis. // *Organic Process Research and Development*. – 2017. – V. 21. – № 10. – P. 1566–1570.
58. Reichart B., Kappe C.O. High-temperature continuous flow synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via N-acylation of 5-substituted tetrazoles. // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53. – № 8. – P. 952–955.
59. Bédard A. C., Adamo A., Aroh K.C., Russell M.G., Bedermann A.A., Torosian J., Jamison T.F. Reconfigurable system for automated optimization of diverse chemical reactions. // *Science*. – 2018. – V. 361. – № 6408. – P. 1220–1225.
60. Plutschack M.B., Pieber B., Gilmore K., Seeberger P.H. The hitchhiker's guide to flow chemistry. // *Chemical Reviews*. – 2017. – V. 117. – № 18. – P. 11796–11893.
61. Bogdan A. R., Charaschanya M., Dombrowski A. W., Wang Y., Djuric S. W. High-temperature boc deprotection in flow and its application in multistep reaction sequences. // *Organic Letters*. – 2016. – V. 18. – № 8. – P. 1732–1735.
62. Boros Z., Falus P., Márkus M., Weiser D., Oláh M., Hornyánszky G., Poppe L. How the mode of *Candida antarctica* lipase B immobilization affects the continuous-flow kinetic resolution of racemic amines at various temperatures. // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. – 2013. – V. 85–86. – P. 119–125.
63. Chung W.J., Vanderwal C.D. Stereoselective halogenation in natural product synthesis. // *Angewandte Chemie*. – 2016. – V. 55. – № 14. – P. 4396–4434.
64. Gutmann B., Cantillo D., Kappe C.O. Continuous-flow technology - A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. // *Angewandte Chemie*. – 2015. – V. 54. – № 23. – P. 6688–6728.

65. Osorio-Planes L., Rodríguez-Escrich C., Pericàs M.A. Removing the superfluous: A supported squaramide catalyst with a minimalistic linker applied to the enantioselective flow synthesis of pyranonaphthoquinones. // *Catalysis Science and Technology*. – 2016. – V. 6. – № 13. – P. 4686–4689.
66. Gutmann B., Kappe C.O. Forbidden chemistries — paths to a sustainable future engaging continuous processing. // *Journal of Flow Chemistry*. – 2017. – V. 7. – № 3–4. – P. 65–71.
67. Szyborski T., Jankowski P., Garstecki P. Teflon microreactors for organic syntheses. // *Sensors and Actuators, B: Chemical*. – 2018. – V. 255. – P. 2274–2281.
68. Guo W.P., Rong Z.B., Li Y.H., Fung Y.S., Gao G.Q., Cai Z.M. Microfluidic chip capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for enantioseparation of racemic drugs using central composite design optimization. // *Electrophoresis*. – 2013. – V. 34. – № 20–21. – P. 2962–2969.
69. Saz J.M., Marina M.L. Recent advances on the use of cyclodextrins in the chiral analysis of drugs by capillary electrophoresis. // *Journal of Chromatography A*. – 2016. – V. 1467. – P. 79–94.
70. Sans V., Cronin L. Towards dial-a-molecule by integrating continuous flow, analytics and self-optimisation. // *Chemical Society Reviews*. – 2016. – V. 45. – № 8. – P. 2032–2043.
71. Zalesskiy S.S., Danieli E., Blumich B., Ananikov V. P. Miniaturization of NMR systems: Desktop spectrometers, microcoil spectroscopy, and «nMR on a Chip» for chemistry, biochemistry, and industry. // *Chemical Reviews*. – 2014. – V. 114. – № 11. – P. 5641–5694.
72. Bart J., Bart J., Kolkman A. J., Oosthoek-de Vries A. J., Koch K., Nieuwland P. J., Janssen H., Kentgens A. P. A Microfluidic high-resolution NMR flow probe. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – V. 131. – № 14. – P. 5014–5015.
73. Primiceri E., Chiriaco M. S., Rinaldi R., Maruccio G. Cell chips as new tools for cell biology-results, perspectives and opportunities. // *Lab on a Chip*. – 2013. – V. 13. – № 19. – P. 3789–3802.
74. Wang L., Li P.C.H. Microfluidic DNA microarray analysis: A review. // *Analytica Chimica Acta*. – 2011. – V. 687. – № 1. – P. 12–27.

75. Van Der Meer A.D., Poot A.A., Duits M.H., Feijen J., Vermes I. Microfluidic technology in vascular research. // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2009. – V. 2009. – P. 1–10.
76. Zaborenko N., Bedore M.W., Jamison, T.F., Jensen K. F. Kinetic and scale-up investigations of epoxide aminolysis in microreactors at high temperatures and pressures. // *Organic Process Research and Development*. – 2011. – V. 15. – № 1. – P. 131–139.
77. Young E.W.K. Advances in microfluidic cell culture systems for studying angiogenesis. // *Journal of Laboratory Automation*. – 2013. – V. 18. – № 6. – P. 427–436.
78. Marafie J.A., Moseley J.D. The application of stop-flow microwave technology to scaling-out S_NAr reactions using a soluble organic base. // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2010. – V. 8. – № 9. – P. 2219–2227.
79. Гербст А., Шудегов В.Е., Яруллин Р.С., Наземцева Л. Микрореакторы в нанотехнологии. // *Био- и нанотехнологии*. – 2012. – Т. 3. – № 16. – С. 78–88.
80. Popov K., Oshchepkov. M. Mechanisms of scale inhibition derived from a fluorescent-tagged antiscalant visualization, in water-formed deposits: fundamentals and mitigation strategies. // Eds.: Amjad, Z. and Demadis, K. Elsevier Inc, 2021.
81. Ощепков М.С., Рудакова Г.Я., Ткаченко С.В., Ларченко В.Е., Попов К.И., Тушева М.А. Современное состояние теории действия ингибиторов солеотложений. // *Теплоэнергетика*. – 2021. – № 5. – С. 370–380.
82. Williams A.E. Scale prevention and removal. // *Eng. Boiler House Rev.* – 1948. – V. 63. – № 6. – P. 209–214.
83. Harada T., Yamashita S. Scale prevention by the addition of Calgon. I. Natural circulation apparatus. // *Kenkyu Hokoku*. – 1955. – V. 92. – P. 31–43.
84. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. – Москва.: Химия, 1988. – 544 с.
85. MONSANTO Technical Bulletin 53–39 (T) ME Multifunctional Metal Ion Control Agents in Aqueous Solutions // Dequest 2040, 2050 and 2060 Product Series. 1983.
86. Hasson D., Shemer H., Sher A. State of the art of friendly «green» scale control inhibitors: A review article. // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2011. – V. 50. – № 12. – P. 7601–7607.
87. Попов К.И., Ковалева Н.Е., Рудакова Г.Я., Комбарова С.П., Ларченко В.Е. Современное состояние разработок биоразлагаемых ингибиторов солеотложений для

различных систем водопользования (обзор). // Теплоэнергетика. – 2016. – № 2. – С. 46–46.

88. Papathanasiou K.E., Vassaki M., Spinthaki A., Alatzoglou F.E.G., Tripodinos E., Turhanen P., Demadis K.D. Phosphorus chemistry: from small molecules, to polymers, to pharmaceutical and industrial applications. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2019. – V. 91. – № 3. – P. 421–441.

89. Amjad Z. Kinetic and morphological investigation of calcium sulfate dihydrate (gypsum) scale formation on heat exchanger surfaces in the presence of inhibitors // *CORROSION 2017*. – OnePetro, 2017.

90. Дрикер Б.Н., Протазанов А.А., Цирульникова Н.В. Ингибиторы многоцелевого назначения для водоподготовки промышленных предприятий и энергетики. // *Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение*. – 2019. – № 9. – С. 44–49.

91. Балабан-Ирменин Ю.В. Применение антинакипинов в энергетике низких параметров. // *Энергосбережение и водоподготовка*. – 2015. – № 3. – С. 14–22.

92. Zhang T.H., Liu X.Y. Nucleation: what happens at the initial stage? // *Angewandte Chemie*. – 2009. – V. 121. – № 7. – С. 1334–1338.

93. Ying W., Siebdrath N., Uhl W., Gitis V., Herzberg M. New insights on early stages of RO membranes fouling during tertiary wastewater desalination. // *Journal of membrane science*. – 2014. – V. 466. – P. 26–35.

94. Abdel-Aal E.A., Abdel-Ghafar H.M., El Anadouli B.E. New findings about nucleation and crystal growth of reverse osmosis desalination scales with and without inhibitor. // *Crystal Growth & Design*. – 2015. – V. 15. – № 10. – P. 5133–5137.

95. Benecke J., Haas M., Baur F., Ernst M. Investigating the development and reproducibility of heterogeneous gypsum scaling on reverse osmosis membranes using real-time membrane surface imaging. // *Desalination*. – 2018. – V. 428. – P. 161–171.

96. Oshchepkov M., Kamagurov S., Tkachenko S., Ryabova A., Popov K. Insight into the mechanisms of scale inhibition: a case study of a task-specific fluorescent-tagged scale inhibitor location on gypsum crystals // *ChemNanoMat*. – 2019. – V. 5. – № 5. – P. 586–592.

97. Popov K., Oshchepkov M., Afanas'eva E., Koltinova E., Dikareva Y., Rönkkömäki H. A new insight into the mechanism of the scale inhibition: DLS study of gypsum nucleation in presence of phosphonates using nanosilver dispersion as an internal light scattering

intensity reference. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2019. – V. 560. – P. 122–129.

98. Ларин А.Б., Карпычев Е.А. Вопросы и проблемы энерго-и ресурсосбережения на ТЭС. // *Энергосбережение и водоподготовка*. – 2018. – № 1. – С. 3–11.

99. Sosso G.C., Chen J., Cox S.J., Fitzner M., Pedevilla P., Zen A., Michaelides A. Crystal nucleation in liquids: Open questions and future challenges in molecular dynamics simulations. // *Chemical reviews*. – 2016. – V. 116. – № 12. – P. 7078–7116.

100. Elliot M.N. Scale control by threshold treatment. // *Desalination*. – 1970. – V. 8. – № 2. – P. 221–236.

101. Reddy M.M., Nancollas G.H. Calcite crystal growth inhibition by phosphonates. // *Desalination*. – 1973. – V. 12. – № 1. – P. 61–73.

102. Васина Л.Г., Гусева О.В. Предотвращение накипеобразования с помощью антинакипинов. // *Теплоэнергетика*. – 1999. – № 7. – С. 35–38.

103. Tomson M.B., Fu G., Watson M.A., Kan A.T. Mechanisms of mineral scale inhibition. // *International Symposium on Oilfield Scale*. Society of Petroleum Engineers. – 2002.

104. Дрикер Б.Н., Смирнов С.В. О механизме ингибирования минеральных отложений органическими фосфонатами. // *Энергосбережение и водоподготовка*. – 2003. – № 1. – P. 39.

105. Zhang G., Ge J., Sun M., Pan B., Mao T., Song Z. Investigation of scale inhibition mechanisms based on the effect of scale inhibitor on calcium carbonate crystal forms. // *Science in China Series B: Chemistry*. – 2007. – V. 50. – № 1. – P. 114–120.

106. Чаусов Ф.Ф. Влияние адсорбируемых примесей на рост кристаллов малорастворимых солей из сильно пересыщенных растворов. // *Известия высших учебных заведений*. – 2012. – V. 55. – № 1.

107. Liu L.X., He A.J. Research Progress of Scale Inhibition Mechanism. // *Advanced Materials Research*. – 2014. – V. 955–959. – P. 2411–2414.

108. Amjad Z., Demadis K.D. Mineral scales and deposits: scientific and technological approaches. – 2015.

109. Al-Roomi Y.M., Hussain K.F. Potential kinetic model for scaling and scale inhibition mechanism. // *Desalination*. – 2016. – V. 393. – P. 186–195.

110. Benecke J., Rozova J., Ernst M. Anti-scale effects of select organic macromolecules on gypsum bulk and surface crystallization during reverse osmosis desalination. // *Separation and Purification Technology*. – 2018. – V. 198. – P. 68–78.

111. Qian M., Zuo Y., Chen Z., Yin X., Liu Y., Yang W., Chen Y. Crystallization of CaCO₃ in aqueous solutions with extremely high concentrations of NaCl. // *Crystals*. – 2019. – V. 9. – № 12. – P. 647.

112. Громов С.Л. Осадкообразование в рулонных обратноосмотических и нанофильтрационных элементах и способы его предотвращения. // *Теплоэнергетика*. – 2014. – № 6. – С. 49–49.

113. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. учеб. для хим. фак. ун-тов. М.: Высшая школа. – 1984.

114. Popov K., Oshchepkov M. Fluorescent markers in water treatment, in *Desalination and Water Treatment*// Eds.: M. Eyvaz and E. Yüksel, InTech London, United Kingdom, 2018. — 412 p. — 311-331 p.

115. Oshchepkov M., Tkachenko S., Popov K. Synthesis, properties and applications of novel fluorescent-tagged scale inhibitors in water treatment, in *water-formed deposits: Fundamentals and mitigation strategies*. // Eds.: Amjad, Z. and Demadis, K., Elsevier Inc. – 2021.

116. Ощепков М.С., Попов К.И. Современные методы флуоресцентного контроля в промышленной водоподготовке. // *Лаборатория и производство*. – 2019. – № 1. – С. 110–120.

117. Oshchepkov M., Tkachenko S., Popov K. Synthesis and applications of fluorescent-tagged scale inhibitors in water treatment. A review. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2019. – V. 8. – № 3. – P. 480–511.

118. Fong D.W., Hoots J.E. Fluorescent group-tagged acrylic polymers and their synthesis by postpolymerization (trans) amidation. Patent EP №475602. – 1992.

119. Moriarty B.E., Wei M., Hoots J.E., Workman D.P., Rasimas J.P. Fluorescent monomers and polymers containing same for use in industrial water systems. Patent USA № US6312644B1. – 2001.

120. Morris J.D., Moriarty B.E., Wei Mingli M.P., Reddinger J.L. Fluorescent monomers and tagged treatment polymers containing same for use in industrial water systems. Patent WO №2001081654. P. A1. – 2001.

121. Nuutinen V., Toivonen S. Tagged scale inhibiting polymer compositions and methods of inhibiting scale formation. Patent USA № 9902904. – 2018.
122. Wegner J., Brown E., Atkins J., Zinn P., Walicki R., Hu L. Use of fluorescent polymers in marking compositions for the diagnostic determination of cleaning performance. Patent USA №9624423. – 2017.
123. Zheng H. Method for measuring polymer concentration in water systems. Patent USA №. 9599566. – 2017
124. Lijun G., Jiuying F. Fluorescent labeling polyaspartic acid scale inhibitor and preparation method thereof. Patent China №102910746B. – 2013.
125. Liu G., Xue M., Zhou Y. Fluorescent-tagged block copolymer as an effective and green inhibitor for calcium sulfate scales. // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2016. – V. 89. – № 11. – P. 1861–1868.
126. Wu K., Chen F., Liu Y., Luo J. Preparation and properties of β -cyclodextrins polymer used as calcium carbonate scale inhibitor containing fluorescent groups. // Res Chem Intermed. – 2015. – V. 41. – № 10. – P. 7617–7630.
127. Wang H., Zhou Y., Yao Q., Sun W. Calcium sulfate precipitation studies with fluorescent-tagged scale inhibitor for cooling water systems. // Polym. Bull. – 2015. – V. 72. – № 9. – P. 2171–2188.
128. Глухова Л.Ю., Перов П.А. Спектрофотометрический метод определения сополимера акриловой кислоты и акриламида в высокоминерализованных водах. // Химия и технология воды. – 1981. – №. 3. – С. 236–237.
129. Yuchi A., Gotoh Y., Itoh S. Potentiometry of effective concentration of polyacrylate as scale inhibitor. // Analytica chimica acta. – 2007. – V. 594. – P. 199–203.
130. Yoshimura S., Kuzumaki S., Imahama T. Method for Controlling Concentration of Chemicals Added to Industrial Water. Patent Japan №04296651A. – 1992.
131. Hoots J.E., Hunt B.E. Fluorescent tracers - chemical treatment monitors. Patent USA №4783314A. – 1988.
132. Hoots J.E., Banks R.H., Johnson D.A. Transition metals as treatment chemical tracers. Patent USA №4966711A. – 1990.
133. Kira M., Kobayashi N. Agent for water treatment containing a polymer for water treatment and a process for producing said polymer. Patent USA №5635575A. – 1997.

134. Ma J., Yimin S., Yu Z. High-efficiency phosphorus-free corrosion and scale inhibition dispersion agent, preparation method thereof and application thereof: Patent China №102139967A. – 2011.
135. Oshchepkov M., Tkachenko S., Popov K. Synthesis and applications of fluorescent-tagged scale inhibitors in water treatment: A review. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2019. – V. 8. – № 3.
136. Hoots J.E., Pierce C.C., Kugel R.W. Monitoring and in-system concentration control of polyelectrolytes using fluorochromatic dyes. Patent USA №5389548A. – 1995.
137. Myers R.R., Fink J.E. Method for the colorimetric determination of polycarboxylates in aqueous systems. Patent USA №4894346A. – 1990.
138. Lakowicz J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3rd ed. – Springer US, 2006.
139. Zhang H., Cai Z., Jin X., Sun D., Wang D., Yang T., Han X. Preparation of modified oligochitosan and evaluation of its scale inhibition and fluorescence properties. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2015. – V. 132. – № 37.
140. Detering J., Urtel B., Weber H., Ettl R., Gaedt T., Heintz E., Sendor-Mueller D. Copolymers containing carboxylic acid groups, sulphonic acid groups and polyalkylene oxide groups as anti-scaling additive to washing and cleaning agents. Patent Russia №2574395. – 2016.
141. Detering J., Urtel B., Nied S., Heintz E. Low molecular weight phosphorus-containing polyacrylic acids and use thereof as scale inhibitors in water-carrying systems. Patent USA №8735516. – 2014.
142. Hills E., Touzet S., Langlois B. Stimulating oilfields using different scale-inhibitors. Patent USA №7703516B2. –2010.
143. Zheng S., Zhou W., Yu R., Teng H., Meng X., Yi L., Wu X., Wang J. Preparation method of acrylic polymer with fluorescence characteristic: Patent China №103242476B. – 2015.
144. Kira M., Kobayashi N. Agent for water treatment containing a polymer for water treatment and a process for producing said polymer. Patent USA №5635575A. –1997.
145. Ling L., Zhou Y., Huang J., Yao Q., Liu G., Zhang P., Sun W., Wu W. Carboxylate-terminated double-hydrophilic block copolymer as an effective and environmental inhibitor in cooling water systems. // *Desalination*. – 2012. – V. 304. – P. 33–40.

146. Liu G., Huang J., Zhou Y., Yao Q., Wang H., Ling L., Zhang P., Cao K., Liu Y., Wu W., Sun W. Carboxylate-terminated double-hydrophilic block copolymer containing fluorescent groups: an effective and environmentally friendly inhibitor for calcium carbonate scales. // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. – 2013. – V. 62. – № 13. – P. 678–685.
147. Xue M., Zhang C., Liu Q., Yang H., Liu G. Polyether copolymers containing fluorescent groups: a green inhibitor for calcium carbonate. // *Water Supply*. – 2019. – V. 19. – № 3. – P. 725–734.
148. Du K., Zhou Y., Dai L., Wang Y. Preparation and properties of polyether scale inhibitor containing fluorescent groups. // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. – 2008. – V. 57. – № 8. – P. 785–796.
149. Du K., Zhou Y., Wang L., Wang Y. Fluorescent-tagged no phosphate and nitrogen free calcium phosphate scale inhibitor for cooling water systems. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2009. – V. 113– № 3. – P. 1966–1974.
150. Liu G., Huang J., Zhou Y., Yao Q., Ling L., Zhang P., Wang H., Cao K., Liu Y., Wu W., Sun W., Hu Z. Fluorescent-tagged double-hydrophilic block copolymer as a green inhibitor for calcium carbonate scales. // *TSD*. – 2012. – V. 49– № 5. – P. 404–412.
151. Liu G., Huang J., Zhou Y., Yao Q., Yang Y., Ling L., Hu Z. Fluorescent-tagged acrylic acid-allylpolyethoxy carboxylate copolymer as a green inhibitor for calcium phosphate in industrial cooling systems. // *Designed Monomers and Polymers*. – 2013. – V. 16. – № 1. – P. 89–98.
152. Wang H., Zhou Y., Liu G., Huang J., Yao Q., Ma S., Hu Z. Investigation of calcium carbonate precipitation in the presence of fluorescent-tagged scale inhibitor for cooling water systems. // *Desalination and Water Treatment*. – 2015. – V. 53. – № 13. – P. 3491–3498.
153. Moore L., Clapp L. Tagged scale inhibitor compositions and methods of inhibiting scale. Patent USA №8980123B2. –2015.
154. Zheng Shuzhong Z., Weisheng Y., Ruixiang T., Houkai M., Xiangyan Y., Longxin W., Xinguo W.J. Preparation method of acrylic polymer with fluorescence characteristic. Patent China №103242476A. – 2015.
155. Young K.L., Cummins C.H., Glover W.C., Grigg R.D. Fluorescent polymers for monitoring antiscalant concentrations in industrial water systems. Patent USA №16611085. – 2020.

156. Young K.L., Cummins C.H., Glover W.C., Grigg R.D. Tagged treatment polymers for monitoring antiscalant concentrations in industrial water systems. Patent USA №16611100. – 2020.
157. Wang Y., Liu P., Fu J., Liu X., Liu Z., Li X. Fluorescence-trace water processing agent containing coumarins derivative groups and preparation method thereof. Patent China №103482777A. – 2014.
158. Yunfang W., Chunyang H., Yang Y., Jie W., Guochen C., Jianhua Y., Xu X., Chunlian J. Fluorescent monomer and fluorescent acrylic acid polymer and preparation method of fluorescent monomer and fluorescent acrylic acid polymer. Patent China №102093290A. – 2011.
159. Otto F., Hclmut T. Benzothioxanthene dicarboxylic acid imide dyestuffs. Patent USA №3367937. – 1968.
160. Xia M.L. Methoxy group naphthyl fluorescence marked water treating agent and its preparing method: Patent China №1781857. – 2006.
161. Синолицкий М.К., Атрахимович Н.И., Воронин С.П., Герасимова Т.В., Дебабов V.G., Клыгина О.Ю., Козулин С.В., Ларикова Г.А., Леонова Т.Е., Полунина Е.Е., Петров П.Т., Синтин А.А., Синолицкая С.В., Трухачева Т.В., Царенков В.М., Яненко А.С. Способ получения L-аспарагиновой кислоты: Патент Россия № 2174558С1.– 2001.
162. Martinod A., Euvrard M., Foissy A., Neville A. Progressing the understanding of chemical inhibition of mineral scale by green inhibitors. // *Desalination*. – 2008. – V. 220. – № 1. – P. 345–352.
163. Zhang B., Zhou D., Lv X., Xu Y., Cui Y. Synthesis of polyaspartic acid/3-amino-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylic acid hydrate graft copolymer and evaluation of its corrosion inhibition and scale inhibition performance. // *Desalination*. – 2013. – V. 327. – P. 32–38.
164. Xu Y., Zhang B., Zhao L., Cui Y. Synthesis of polyaspartic acid/5-aminoorotic acid graft copolymer and evaluation of its scale inhibition and corrosion inhibition performance. // *Desalination*. – 2013. – V. 311. – P. 156–161.
165. Feng J., Gao L., Wen R., Deng Y., Wu X., Deng S. Fluorescent polyaspartic acid with an enhanced inhibition performance against calcium phosphate. // *Desalination*. – 2014. – V. 345. – P. 72–76.

166. Gao L.-J., Feng J.Y., Jin B., Zhang Q.N., Liu T.Q., Lun Y.Q., Wu Z. J. Carbazole and hydroxy groups-tagged poly (aspartic acid) scale inhibitor for cooling water systems. // *Chemistry letters*. – 2011. – V. 40. – № 12. – P. 1392–1394.
167. Shen Z., Zhi X., Zhang P. Preparation of fluorescent polyaspartic acid and evaluation of its scale inhibition for CaCO₃ and CaSO₄. // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2017. – V. 28. – № 3. – P. 367–372.
168. Bhushan K.R., Misra P., Liu F., Mathur S., Lenkinski R.E., Frangioni J.V. Detection of breast cancer microcalcifications using a dual-modality SPECT/NIR fluorescent probe. // *J Am Chem Soc.* – 2008. – V. 130. – № 52. – P. 17648–17649.
169. Kashemirov B.A., Bala J.L.F., Chen X., Ebetino F.H., Xia Z., Russell R.G.G., Coxon F.P., Roelofs A.J., Rogers M.J., McKenna C.E. Fluorescently labeled risedronate and related analogues: «magic linker» synthesis. // *Bioconjugate Chem.* – 2008. – V. 19. – № 12. – P. 2308–2310.
170. Zaheer A., Lenkinski R.E., Mahmood A., Jones A.G., Cantley L.C., Frangioni J.V. In vivo near-infrared fluorescence imaging of osteoblastic activity. // *Bio/Technology*. – 2001. – V. 19. – № 12. – P. 1148–1154.
171. Bhushan K.R., Tanaka E., Frangioni J.V. Synthesis of conjugatable bisphosphonates for molecular imaging of large animals. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – V. 46. – № 42. – P. 7969–7971.
172. Kubíček V., Rudovský J., Kotek J., Hermann P., Vander Elst L., Muller R.N., Lukeš I. A bisphosphonate monoamide analogue of DOTA: A potential agent for bone targeting. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005.
173. Vitha T., Kubíček V., Hermann P., Elst L.V., Muller R.N., Kolar Z.I., Peters J. A. Lanthanide(III) complexes of bis(phosphonate) monoamide analogues of DOTA: bone-seeking agents for imaging and therapy. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008.
174. Kashemirov B.A., Bala J.L.F., Chen X., Ebetino F.H., Xia Z., Russell R.G.G., McKenna C. E. Fluorescently labeled risedronate and related analogues: «Magic linker» synthesis. // *Bioconjugate Chemistry*. – 2008. – V. 19. – № 12. – P. 2308–2310.
175. Kowada T., Kikuta J., Kubo A., Ishii M., Maeda H., Mizukami S., Kikuchi K. In vivo fluorescence imaging of bone-resorbing osteoclasts. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – V. 133. – № 44. – P. 17772–17776.

176. Chiminazzo A., Borsato G., Favero A., Fabbro C., McKenna C.E., Dalle Carbonare L.G., Scarso A. Diketopyrrolopyrrole bis-phosphonate conjugate: a new fluorescent probe for in vitro bone imaging. // *Chemistry - A European Journal*. – 2019. – V. 25. – № 14. – P. 3617–3626.

177. Kieczkowski G.R., Jobson R.B., Melillo D.G., Reinhold Donald.F., Grenda V.J., Shinkai I. Preparation of (4-amino-1-hydroxybutylidene)bisphosphonic acid sodium salt, MK-217 (alendronate sodium). An improved procedure for the preparation of 1-hydroxy-1,1-bisphosphonic acids // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – № 25. – P. 8310–8312.

178. Prentice J.B., Quimby O.T., Grabenstetter R.J., Nicholson D.A. Interaction of acylating agents and phosphorus(III) sources. I. Intermediacy of condensed species in the formation of (1-hydroxyethylidene) diphosphonic acid. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – № 17. – P. 6119–6124.

179. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. // *Endocr. Rev.* – 1998. – V. 19. – № 1. – P. 80–100.

180. Roelofs A.J., Thompson K., Gordon S., Rogers M.J. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – V. 12. – № 20. – P. 6222s–6230s.

181. Бодрин Г.В., Пасечник М.П., Матвеева А.Г., Айсин Р.Р., Матвеев С.В., Горюнов Е.И., Стрелкова Т.В., Брель В.К. Первая 1-гидроксипропилиденбисфосфоновая кислота с 1,8-нафтиридиновым заместителем: синтез и строение. // *Журнал Общей Химии*. – 2018. – Т. 88. – С. 1445–1452.

182. Офицеров Е. Н., Ильин В. И., Коваленко Л. В. Реакция Арбузова-Михаэлиса в синтезе алкилидендифосфоновых кислот и их производных. // *Бутлеровские сообщения*. – 2007. – V. 12. – № 6. – С. 1–25.

183. Ruel R., Bouvier J.-P., Young R.N. Single-Step Preparation of 1-hydroxybisphosphonates via addition of dialkyl phosphite potassium anions to acid chlorides. // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – № 16. – P. 5209–5213.

184. Nguyen Lan Mong, Niesor E., Bentzen C.L. gem-Diphosphonate and gem-phosphonate-phosphate compounds with specific high density lipoprotein inducing activity. // *J. Med. Chem.* – 1987. – V. 30. – № 8. – P. 1426–1433.

185. Griffiths D.V., Hughes J.M., Brown J.W., Caesar J.C., Swetnam S.P., Cumming S.A., Kelly J.D. The synthesis of 1-amino-2-hydroxy- and 2-amino-1-hydroxy-substituted

ethylene-1,1-bisphosphonic acids and their N-methylated derivatives. // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – № 52. – P. 17815–17822.

186. Lecouvey M., Mallard I., Bailly T., Burgada R., Leroux Y. A mild and efficient one-pot synthesis of 1-hydroxymethylene-1,1-bisphosphonic acids. Preparation of new tripod ligands. // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – V. 42. – № 48. – P. 8475–8478.

187. Guenin E., Degache E., Liquier J., Lecouvey M. Synthesis of 1-hydroxymethylene-1,1-bis(phosphonic acids) from acid anhydrides: preparation of a new cyclic 1-acyloxymethylene-1,1-bis(phosphonic acid). // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – V. 2004. – № 14. – P. 2983–2987.

188. Migianu-Griffoni E., Guénin E., Lecouvey M. New efficient synthesis of 1-hydroxymethylene-1,1-bisphosphonate monomethyl esters. // *Synlett*. – 2005. – V. 2005. – № 3. – P. 425–428.

189. Черкасов Р.А., Галкин В.И. Реакция Кабачника-Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма. // *Успехи химии*. – 1998. – V. 67. – № 10. – С. 940–968.

190. Keglevich G., Bálint E. The Kabachnik–Fields reaction: mechanism and synthetic use. // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – № 11. – P. 12821–12835.

191. Moedritzer K., Irani R.R. The Direct Synthesis of α -aminomethylphosphonic acids. mannich-type reactions with orthophosphorous acid. // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – № 5. – P. 1603–1607.

192. Turrin C.-O., Hameau A., Caminade A.-M. Application of the Kabachnik–Fields and Moedritzer–Irani procedures for the preparation of bis(phosphonomethyl)amino- and bis[(dimethoxyphosphoryl)--methyl]amino-terminated poly(ethylene glycol). // *Synthesis*. – 2012. – V. 44. – № 11. – P. 1628–1630.

193. Redmore D., Dhawan B. Novel unsymmetrical N,N-bis(methylene)bisphosphonic acids of α,ω -diamines. Preparation and characterization of [[(2-aminoethyl)imino]bis(methylene)]bisphosphonic acid and [[(6-aminoethyl)imino]bis(methylene)]bisphosphonic acid. // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 1983. – V. 16. – № 3. – P. 233–238.

194. Mcneel T.E., Whittmore M.S., Clark R.A., Grabowicz J.J. Tagged polymers, water treatment compositions, and methods of their use in aqueous systems. Patent USA №9347928. – 2016.

195. Zhang S., Jiang X., Cheng S., Tian Z., Yang Z., Yang W. Enhanced scale inhibition against $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ and Fe_2O_3 in water using multi-functional fluorescently-tagged antibacterial scale inhibitors. // *Environmental Science: Water Research & Technology*. Royal Society of Chemistry. – 2020. – V. 6. – № 4. – P. 951–962.
196. Sabnis R.W. *Handbook of fluorescent dyes and probes*. John Wiley & Sons. – 2015.
197. Tran-Thi T.H., Prayer C., Millié P., Uznanski P., Hynes J.T. Substituent and solvent effects on the nature of the transitions of pyrenol and pyranine. Identification of an intermediate in the excited-state proton-transfer reaction. // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2002. – V. 106. – № 10. – P. 2244–2255.
198. Zhang H., Zhao L., Sun D., Cai Z., Zhang J., Han X., Xie D. A study on fluorescence properties of carboxymethyl-quaternary ammonium oligochitosan and its performances as a tracing agent. // *Water Science and Technology*. – 2016. – V. 74. – № 10. – P. 2427–2436.
199. Hoots J.E., Hunt B.E. Fluorescent tracers - chemical treatment monitors. Patent USA №4783314A. – 1988.
200. Xie Y., Wang X., Wei M. Application of fluorescent dyes to trace and quantify chemical dosage in industrial wastewater. Patent USA №13416272. – 2013.
201. Reggiani G., Young P. TRASAR® Technology—a Review and Comparison. [Электронный ресурс]. URL: <https://ru.scribd.com/document/322931480/AWT> (дата обращения 22.03.2021).
202. Wang J., Peng Y., Guo W., Ji R., Zhao L., Jia Y., Gao C. Characterization of tinopal CBS-X as a fluorescent tracer in cooling water. // *Instrumentation Science & Technology*. – 2017. – V. 45. – № 3. – P. 301–311.
203. Takizawa Y., Inukai S., Araki T., Cruz-Silva R., Ortiz-Medina J., Morelos-Gomez A., Endo M. Effective antiscaling performance of reverse-osmosis membranes made of carbon nanotubes and polyamide nanocomposites. // *ACS omega*. – 2018. – V. 3. – № 6. – P. 6047–6055.
204. Cooper K.G., Hanlon L.G., Smart G.M., Talbot R.E. The threshold scale inhibition phenomenon. // *Desalination*. – 1979. – V. 31. – № 1–3. – P. 257–266.

205. Ji-jiang G., Yang W., Gui-cai Z., Ping J., Mingqin S. Investigation of scale inhibition mechanisms based on the effect of HEDP on surface charge of calcium carbonate. // *Tenside Surfactants Detergents*. – 2016. – V. 53. – № 1. – P. 29–36.
206. Reddy M.M., Nancollas G.H. Calcite crystal growth inhibition by phosphonates. // *Desalination*. – 1973. – V. 12. – № 1. – P. 61–73.
207. Zieba A., Sethuraman G., Perez F., Nancollas G. H., Cameron D. Influence of organic phosphonates on hydroxyapatite crystal growth kinetics. // *Langmuir*. – 1996. – V. 12. – № 11. – P. 2853–2858.
208. Li S., Deng S., Chen Q., Ran Q., Wu S. Adsorption of PAA on surface of CaCO_3 particles and its effect on dispersion and fluid of CaCO_3 suspensions. // *Journal of polymer engineering*. – 2010. – V. 30. – № 8. – P. 479–494.
209. Jada A., Erlenmeyer S. Zeta potential of calcium carbonate precipitated in the presence of sodium polyacrylates. // *Journal of Colloid Science and Biotechnology*. – 2012. – V. 1. – № 1. – P. 129–136.
210. Eriksson R., Merta J., Rosenholm J.B. The calcite/water interface: I. Surface charge in indifferent electrolyte media and the influence of low-molecular-weight polyelectrolyte. // *Journal of colloid and interface science*. – 2007. – V. 313. – № 1. – P. 184–193.
211. Han Z., Liu Z., Zhang Q., Meng Y. Anti-scaling study on phosphate rock flotation wastewater. // *Desalination and Water Treatment*. – 2018. – V. 101. – P. 53–60.
212. Phong N.T.P. Effect of chelates on the calcium carbonate inhibition efficiency of organic phosphonate (DETPMP). // *Journal of Chemistry*. – 2005. – V. 43. – № 6. – P. 783–787.
213. Kamali S., Arefinia R. Effect of PAAT as an environmentally friendly terpolymer on the scale inhibition of CaCO_3 in artificial seawater: Chemical and electrochemical study. // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2019. – V. 59. – № 2. – P. 627–635.
214. Bu Y., Zhou Y., Yao Q., Chen Y., Sun W., Wu W. Inhibition of calcium carbonate and sulfate scales by a non-phosphorus terpolymer AA-APEY-AMPS. // *Desalination and Water Treatment*. – 2016. – V. 57. – № 5. – P. 1977–1987.
215. Change F., Yuming Z., Guangqing L., Jingyi H., Wei S., Wendao W. Inhibition of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCO_3 , and CaSO_4 precipitation for industrial recycling water // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2011. – V. 50. – № 18. – P. 10393–10399.

216. Popov K., Rönkkömäki H., Lajunen L.H. Critical evaluation of stability constants of phosphonic acids (IUPAC technical report). // *Pure and applied chemistry*. – 2001. – V. 73. – № 10. – P. 1641–1677.
217. De Stefano C., Gianguzza A., Piazzese D., Sammartano S. Quantitative parameters for the sequestering capacity of polyacrylates towards alkaline earth metal ions. // *Talanta*. – 2003. – V. 61. – № 2. – P. 181–194.
218. Yu W., Song D., Chen W., Yang H. Antiscalants in RO membrane scaling control. // *Water Research*. – 2020. – P. 115985.
219. TM0374-2007, Item No. 21208, NACE Standard. Laboratory screening tests to determine the ability of scale inhibitors to prevent the precipitation of calcium sulfate and calcium carbonate from solution (for oil and gas production systems) // National Association of Corrosion Engineers (NACE). – 2007.
220. Popov K., Rudakova G., Larchenko V., Tusheva M., Afanas'eva E., Kombarova S., Kovaleva N. A comparative performance ranking of some phosphonates and environmentally friendly polymers on CaCO₃ scaling inhibition by NACE protocol. // *Desalination and Water Treatment*. – 2017. – V. 69. – P. 163–172.
221. Pervov A., Andrianov A., Rudakova G., Popov K. A comparative performance evaluation of some novel «green» and traditional antiscalants in calcium sulfate scaling. // *Advances in Materials Science and Engineering*. – 2016. – V. 2016.
222. Ang M., Muryanto S., Hoang T. Gypsum scale formation control in pipe flow systems: A systematic study on the effects of process parameters and additives. // *Gypsum: Properties, Production and Applications*. – 2011. – P. 1–34.
223. Sheng K., Ge H., Huang X., Zhang Y., Song Y., Ge F., Meng X. Formation and inhibition of calcium carbonate crystals under cathodic polarization conditions. // *Crystals*. – 2020. – V. 10. – № 4. – P. 275.
224. Greenwood R. Review of the measurement of zeta potentials in concentrated aqueous suspensions using electroacoustics. // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2003. – V. 106. – № 1–3. – P. 55–81.
225. Jarrahian K., Singleton M., Boak L., Sorbie K.S. Surface chemistry of phosphonate scale inhibitor retention mechanisms in carbonate reservoirs. // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – V. 20. – № 8. – P. 5356–5372.

226. Liu P., Li Y., Ge J.J., Li W.C. Effect of phosphonic acid scale inhibitors on Zeta potential of calcium carbonate scale. // *Journal of Xi'an Shiyou University (Natural Science Edition)*. – 2006. – № 6. – P. 19.
227. Wiers B.H. Precipitation boundaries in calcium-pyrophosphate and calcium-ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate systems. // *Inorganic Chemistry*. – 1971. – V. 10. – № 11. – P. 2581–2584.
228. Afonin E.G., Aleksandrov G.G., Il'inskii A.I. Calcium dihydrogen 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonates // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – 2000. – V. 45–№ 6.
229. Pairat R., Sumeath C., Browning F.H., Fogler H.S. Precipitation and dissolution of calcium- ATMP precipitates for the inhibition of scale formation in porous media. // *Langmuir*. – 1997. – V. 13. – № 6. – P. 1791–1798.
230. Zhang B., Zhang L., Li F., Hu W., Hannam P.M. Testing the formation of Ca-phosphonate precipitates and evaluating the anionic polymers as Ca-phosphonate precipitates and CaCO₃ scale inhibitor in simulated cooling water. // *Corrosion science*. – 2010. – V. 52. – № 12. – P. 3883–3890.
231. Stavgiannoudaki N., Papathanasiou K.E., Colodrero R.M., Choquesillo-Lazarte D., Garcia-Ruiz J.M., Cabeza A., Demadis K.D. Crystal engineering in confined spaces. A novel method to grow crystalline metal phosphonates in alginate gel systems. // *CrystEngComm*. – 2012. – V. 14. – № 17. – P. 5385.
232. Oshchepkov M., Popov K., Ryabova A., Redchuk A., Tkachenko S., Dikareva J., Koltinova E. Barite crystallization in presence of novel fluorescent-tagged antiscalants. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2019. – V. 8. – № 4.
233. Popov K., Boglovskiy A., Guseva O., Larchenko V., Rudakova G. A comparative study of phosphonate and phosphorus-free antiscalant efficiency by static and dynamic methods. Do we have reliable tools for an adequate reagent selection? // *Recent Adv. Petrochem. Sci*. – 2017. – V. 1. – № 2. – P. 17–19.
234. Shemer H., Hasson D., Semiat R. Review of the State of the Art of Antiscalant Selection // *Mineral Scales in Biological and Industrial Systems*. – 2013. – P. 227.
235. Amjad Z., Koutsoukos P. Evaluation of maleic acid based polymers as scale inhibitors and dispersants for industrial water applications. // *Desalination*. – 2014. – V. 335. – P. 55–63.

236. Amjad Z. Scale inhibitor blends for industrial water systems. // *Materials performance*. – 2019. – V. 58. – № 5. – P. 38–41.

237. Amjad Z., Landgraf R.T., Penn J.L. Calcium sulfate dihydrate (gypsum) scale inhibition by PAA, PAPEMP, and PAA/PAPEMP blend. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2014. – V. 3. – № 1.

238. Shaw S.S., Sorbie K. Synergistic properties of phosphonate and polymeric scale-inhibitor blends for barium sulfate scale inhibition. // *SPE Production & Operations*. – 2015. – V. 30. – № 01. – P. 16–25.

239. Ou H.-H., Hsieh L.-H.C. A synergistic effect of sodium gluconate and 2-phosphonobutane-1, 2, 4-tricarboxylic acid on the inhibition of CaCO₃ scaling formation. // *Powder Technology*. – 2016. – V. 302. – P. 160–167.

240. Ye F., Liang, X.M., Xu K.X., Pang X.X., Chai Q., Fu Y. A novel dithiourea-appended 1, 8-naphthalimide chemosensor for dual recognition of Hg²⁺ and Ag⁺ and its bioimaging. // *Talanta*. – 2019. – V. 200. – P. 494–502.

241. Oshchepkov A.S., Mittapalli R.R., Fedorova O.A., Kataev E.A. Naphthalimide-based polyammonium chemosensors for anions: study of binding properties and sensing mechanisms. // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – V. 23. – № 40. – P. 9657–9665.

242. Grabchev I., Konstantinova T. Synthesis of some polymerisable 1, 8-naphthalimide derivatives for use as fluorescent brighteners. // *Dyes and Pigments*. – 1997. – V. 33. – № 3. – P. 197–203.

243. Grabchev I., Qian X., Bojinov V., Xiao Y., Zhang W. Synthesis and photophysical properties of 1, 8-naphthalimide-labelled PAMAM as PET sensors of protons and of transition metal ions. // *Polymer*. – 2002. – V. 43. – № 21. – P. 5731–5736.

244. Панченко П.А., Федорова О.А., Федоров Ю.В. Флуоресцентные и колориметрические хемосенсоры на катионы на основе производных 1,8-нафталимида: принципы дизайна и механизмы возникновения оптического сигнала. // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83. – № 2. – С. 155–182.

245. Oshchepkov A., Oshchepkov M., Arkhipova A., Panchenko P., Fedorova O. Synthesis of 4-Nitro-N-phenyl-1,8-naphthalimide Annulated to Thia- and Azacrown Ether Moieties // *Synthesis*. – 2017. – Vol. 49. – № 10. – P. 2231–2240.

246. Hao Y., Zhang Y., Ruan K., Chen W., Zhou B., Tan X., Xu M. A naphthalimide-based chemodosimetric probe for ratiometric detection of hydrazine. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – V. 244. – P. 417–424.
247. Goel R., Sharma S., Paul K., Luxami V. Naphthalimide based chromofluorescent sensor and DNA intercalator: Triggered by $\text{Hg}^{2+}/\text{HSO}_4^-$ cleavage reaction. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – V. 246. – P. 776–782.
248. Popov K., Oshchepkov M., Kamagurov S., Tkachenko S., Tusheva M., Dikareva Ju., Rudakova G. Synthesis and properties of novel fluorescent-tagged polyacrylate-based scale inhibitors. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2017. – V. 134. – № 26. – P. 45017–45027.
249. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Frolova S., Tkachenko S., Kamagurov S., Rudakova G., Popov K. Synthesis and visualization of a novel fluorescent-tagged polymeric antiscalant during gypsum crystallization in combination with bisphosphonate fluorophore. // *Crystals*. – 2020. – V. 10. – № 11. – P. 992.
250. Oshchepkov M., Semyonkin A., Menkov A., Melnikov P., Valikhov M., Solov'eva I., Tkachenko S., Malinowskaya J. Microflow synthesis of fluorescent markers based on 1, 8-naphthalimide for polylactide nanoparticles and bioimaging. // *Mendeleev Communications*. – 2020. – V. 30. – № 6. – P. 747–749.
251. Павлов В.А., Меньков А.О., Семчукова М.И., Соловьева И.Н., Ощепков М.С. Синтез 4-хлор-1, 8-нафталевого ангидрида с применением микрофлюидных технологий. // *Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр.* – 2020. – Т. 34. – № 8. – С. 51–53.
252. Oshchepkov A., Oshchepkov M., Kamagurov S., Redchuk A., Oshchepkova M., Popov K., Kataev E. Fluorescence detection of phosphonates in water by a naphthalimide-based receptor and its derived cryopolymers. // *New Journal of Chemistry*. – 2020. – V. 44. – № 28. – P. 12113–12121.
253. Камагуров С.Д., Ковалева Н.Е., Ощепков М.С., Попов К.И., Старкова Е.С., Ткаченко С.В. Флуорофор и способ получения ингибитора солеотложений, содержащего флуорофор в качестве флуоресцентной метки. Патент РФ № 2640339 – 2017.
254. Барам Г.И., Барам Е.Г. Практикум по ВЭЖХ на виртуальном хроматографе. – 2015.
255. Рудакова Г.Я., Попов К.И., Ощепков М.С., Первов А.Г., Андрианов А. П. Новые отечественные полимерные ингибиторы солеотложений «АМТЕК РО-1» и

«АМТЕК РО-2» для предотвращения отложения минеральных солей в установках обессоливания и опреснения морской воды. // Водочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. – 2018. – № 2. – Р. 60–65.

256. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Redchuk A., Tkachenko S., Pervov A., Popov K. Gypsum crystallization during reverse osmosis desalination of water with high sulfate content in presence of a novel fluorescent-tagged polyacrylate. // Crystals. – 2020. – V. 10. – № 4. – P. 309.

257. Oshchepkov M., Solovieva I., Menkov A., Tkachenko S., Udovenko V., Popov K. Continuous flow microfluidic implementation of a fluorescent marker into a polyacrylate moiety. // Journal of Flow Chemistry. – 2020. – V. 10. – P. 545–550.

258. ГОСТ 32427-2013. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Определение биоразлагаемости: 28-дневный тест. М.:Стандартинформ. – 2014.

259. ГОСТ Р 53857-2010 Классификация опасности химической продукции по воздействию на окружающую среду. Основные положения. – М.:Стандартинформ, 2011.

260. РД 52.24.420-2006 Биохимическое потребление кислорода в водах. Методика выполнения измерения скляночным методом. – ГУ «Гидрохимический институт». – Ростов-на-Дону, 2006 г.

261. РД 52.24.421-2012 Химическое потребление кислорода в водах. Методика измерений титриметрическим методом. – ГУ «Гидрохимический институт». – Ростов-на-Дону, 2007.

262. ST/SG/AC.10/30/Rev.4. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Четвёртое пересмотренное издание. Приложение 9. Методические указания по оценке безопасности для водной среды. Нью-Йорк, Женева : ООН. Т. Приложение 9.

263. Дикарева Ю. М., Камагуров С. Д., Трухина М. В., Ощепков М. С., Попов К. И. Низкомолекулярные сополимеры моноэтиленненасыщенных карбоновых кислот и их применение в качестве ингибиторов солеотложения в водооборотных системах. Патент РФ № 2660651. Опубликовано 09.07.2018.

264. Камагуров С.Д., Ковалева Н.Е., Ощепков М.С., Попов К.И., Рудакова Г.Я. Способ получения биоразлагаемого ингибитора солеотложений. Патент РФ № 2605697. Опубликовано 02.12.2016.

265. Oshchepkov A., Oshchepkov M., Pavlova G., Ryabova A., Kamagurov S., Tkachenko S., Frolova S., Redchuk A., Popov K., Kataev E. Naphthalimide-functionalized bisphosphonates for fluorescence detection of calcification in soft tissues. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2020. – V. 314. – P. 128047–128057.

266. Попов К. И., Камагуров С. Д., Фролова С. Ю., Ощепков М. С., Ткаченко С. В., Рубцова Д. А. Новые флуоресцентные производные α -гидрокси-бисфосфонатов в качестве ингибиторов солеотложений, и способы их получения. Патент РФ № 2699104. Опубликовано 03.09.2019.

267. Mady M.F., Bagi A., Kelland M.A. Synthesis and evaluation of new bisphosphonates as inhibitors for oilfield carbonate and sulfate scale control. // *Energy Fuels*. – 2016. – V. 30. – № 11. – P. 9329–9338.

268. Oshchepkov M., Kamagurov S., Tkachenko S., Ryabova A., Popov K. Insight into the mechanisms of scale inhibition: a case study of a task-specific fluorescent-tagged scale inhibitor location on gypsum crystals. // *ChemNanoMat*. – 2019. – V. 5. – № 5. – P. 586–592.

269. Бондарева О. М., Куваева З. И., Хоменко А. И., Лопатик Д. В., Прокопович И. П. Способ получения алендроновой кислоты. Патент Беларусь № BY13720 – 2009.

270. Alanne A.L., Hyvönen H., Lahtinen M., Ylisirniö M., Turhanen P., Kolehmainen E., Vepsäläinen J. Systematic study of the physicochemical properties of a homologous series of aminobisphosphonates. // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – № 9. – P. 10928–10945.

271. Kubíček V., Kotek J., Hermann P., Lukes I. Aminoalkylbis (phosphonates): their complexation properties in solution and in the solid state. // *European journal of inorganic chemistry*. – 2007. – V. 2007. – P. 333–344.

272. Le Cong H., Boichenko A.P., Levin I.V., Matveeva A.G., Loginova L.P. Complexation of Ca^{2+} and Mg^{2+} with aminopropylidenebisphosphonic acids in aqueous and micellar solutions of cetylpyridinium chloride. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2010. – V. 154. – № 2–3. – P. 76–81.

273. Boichenko A., Markov V., Kong H., Matveeva A., Loginova L. Re-evaluated data of dissociation constants of alendronic, pamidronic and olpadronic acids. // *Open Chemistry*. – 2009. – V. 7. – № 1. – P. 8–13.

274. Dwivedi S.K., Gupta R.C., Srivastava P., Singh P., Koch B., Maiti B., Misra A. Dual fluorophore containing efficient photoinduced electron transfer based molecular probe for selective detection of Cr^{3+} and PO_4^{3-} ions through fluorescence «turn-on-off» response in partial

aqueous and biological medium: live cell imaging and logic application. // *Anal. Chem.* – 2018. – V. 90. – № 18. – P. 10974–10981.

275. Gao Z., Hao Y., Zheng M., Chen Y. A fluorescent dye with large Stokes shift and high stability: synthesis and application to live cell imaging. // *Rsc Advances.* – 2017. – V. 7. – № 13. – P. 7604–7609.

276. MacAdam J., Parsons S.A. Calcium carbonate scale formation and control. // *Re/Views in Environmental Science & Bio/Technology.* – 2004. – V. 3. – № 2. – P. 159–169.

277. Kubiček V., Lukeš I. Bone-seeking probes for optical and magnetic resonance imaging. // *Future medicinal chemistry.* – 2010. – V. 2. – № 3. – P. 521–531.

278. Meher N., Chowdhury S.R., Iyer P.K. Aggregation induced emission enhancement and growth of naphthalimide nanoribbons via J-aggregation: insight into disaggregation induced unfolding and detection of ferritin at the nanomolar level. // *Journal of Materials Chemistry B.* – 2016. – V. 4. – № 36. – P. 6023–6031.

279. Gopikrishna P., Meher N., Iyer P.K. Functional 1,8-Naphthalimide AIE/AIEEgens: Recent Advances and Prospects. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2018. – V. 10. – № 15. – P. 12081–12111.

280. Reiss G.J., Puhl M., Hägele G. Hydrogen bonding and sodium coordination in the crystal structure of tetrasodium (3-((2, 4-dinitrophenyl) amino)-1-hydroxypropane-1, 1-diyl)-bis-phosphonate pentahydrate—a N-substituted Pamidronate. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2019. – V. 194. – № 3. – P. 215–220.

281. Neese F. The ORCA program system. // *WIREs Comput Mol Sci.* – 2012. – V. 2. – № 1. – P. 73–78.

282. Barone V., Cossi M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. // *J. Phys. Chem. A.* – 1998. – V. 102. – № 11. – P. 1995–2001.

283. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. // *The Journal of chemical physics.* – 2010. – V. 132. – № 15. – P. 154104.

284. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2005. – V. 7. – № 18. – P. 3297–3305.

285. Ashouri M., Maghari A., Karimi-Jafari M.H. Hydrogen bonding motifs in a hydroxy-bisphosphonate moiety: revisiting the problem of hydrogen bond identification. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – V. 17. – № 20. – P. 13290–13300.
286. Gerbich T., Schmitt H.C., Fischer I., Mitrić R., Petersen J. Dynamics of isolated 1,8-naphthalimide and N -methyl-1,8-naphthalimide: An experimental and computational study. // *J. Phys. Chem. A.* – 2016. – V. 120. – № 13. – P. 2089–2095.
287. El-Sayed M.A. Triplet state. Its radiative and nonradiative properties. // *Acc. Chem. Res.* – 1968. – V. 1. – № 1. – P. 8–16.
288. Oshchepkova M.V., Oshchepkov M.S., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Lozinskii V.I. New copolymer gels based on N,N-dimethylacrylamide and crown-containing allyl derivative of 1,8-naphthalimide as optical sensors for metal cations in an organic medium. // *Dokl Phys Chem.* – 2017. – V. 476. – № 2. – P. 181–185.
289. Lozinsky V.I. Cryostructuring of polymeric systems. 50. cryogels and cryotropic gel-formation: Terms and definitions: 3. // *Gels.* – 2018. – V. 4. – № 3. – P. 77.
290. Bakhshpour M., Idil N., Perçin I., Denizli A. Biomedical Applications of Polymeric Cryogels: 3. // *Applied Sciences.* – 2019. – V. 9. – № 3. – P. 553.
291. Turu I.C., Turkcan-Kayhan C., Kazan A., Yildiz-Ozturk E., Akgol S., Yesil-Celiktas O. Synthesis and characterization of cryogel structures for isolation of EPSs from *Botryococcus braunii*. // *Carbohydrate Polymers.* – 2016. – V. 150. – P. 378–384.
292. Lozinsky V.I., Galaev I.Y., Plieva F.M., Savina I.N., Jungvid H., Mattiasson B. Polymeric cryogels as promising materials of biotechnological interest. // *Trends in Biotechnology.* – 2003. – V. 21. – № 10. – P. 445–451.
293. Shalumon K.T., Kuo C.Y., Wong C.B., Chien Y.M., Chen H.A., Chen J.P. Gelatin/nanohydroxyapatite cryogel embedded poly(lactic-co-glycolic acid)/nanohydroxyapatite microsphere hybrid scaffolds for simultaneous bone regeneration and load-bearing: 6. // *Polymers.* – 2018. – V. 10. – № 6. – P. 620.
294. Sahiner N., Demirci S. In situ preparation of polyaniline within neutral, anionic, and cationic superporous cryogel networks as conductive, semi-interpenetrating polymer network cryogel composite systems. // *Journal of Applied Polymer Science.* – 2016. – V. 133. – № 46. – P. 44137.

295. Tekin K., Uzun L., Şahin Ç.A., Bektaş S., Denizli A. Preparation and characterization of composite cryogels containing imidazole group and use in heavy metal removal. // *Reactive and Functional Polymers*. – 2011. – V. 71. – № 10. – P. 985–993.
296. Berillo D.A., Caplin J.L., Cundy A.B., Savina I.N. A cryogel-based bioreactor for water treatment applications. // *Water Research*. – 2019. – V. 153. – P. 324–334.
297. Baimenov A., Berillo D.A., Pouloupoulos S.G., Inglezakis V.J. A review of cryogels synthesis, characterization and applications on the removal of heavy metals from aqueous solutions. // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2020. – V. 276. – P. 102088.
298. Lozinsky V.I. Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and application. // *Russ. Chem. Rev.* – 2002. – V. 71. – № 6. – P. 489–511.
299. Damshkaln L.G., Simenel I.A., Lozinsky V.I. Study of cryostructuration of polymer systems. XV. Freeze–Thaw-induced formation of cryoprecipitate matter from low-concentrated aqueous solutions of poly(vinyl alcohol). // *Journal of Applied Polymer Science*. – 1999. – V. 74. – № 8. – P. 1978–1986.
300. Chaves G.L., Mól P.C.G., Minim V.P.R., Minim L.A. Hydrodynamics and dynamic capacity of cryogels produced with different monomer compositions. // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2020. – V. 137. – № 13. – P. 48507.
301. Topuz F., Uyar T. Poly-cyclodextrin cryogels with aligned porous structure for removal of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from water. // *J. Hazard. Mater.* – 2017. – V. 335. – P. 108–116.
302. Zhao P., Jiang J., Leng B., Tian H. Polymer fluoride sensors synthesized by RAFT polymerization. // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2009. – V. 30. – № 20. – P. 1715–1718.
303. Zhou Y., Zhang J.F., Yoon J. Fluorescence and colorimetric chemosensors for fluoride-ion detection // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – № 10. – P. 5511–5571.
304. Rouhani S., Nahavandifard F. Molecular imprinting-based fluorescent optosensor using a polymerizable 1,8-naphthalimide dye as a fluorescence functional monomer. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2014. – V. 197. – P. 185–192.
305. Oshchepkova M.V., Oshchepkov A.S., Zaborina O.E., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Lozinsky V.I. Fluorescent cryogels based on copolymers of N,N-dimethylacrylamide and allyl derivatives of 1,8-naphthalimide. // *Polym. Sci. Ser. B*. – 2015. – V. 57. – № 6. – P. 631–637.

306. Rott E., Happel O., Armbruster D., Minke R. Behavior of PBTC, HEDP, and aminophosphonates in the process of wastewater treatment. // *Water*. – 2020. – V. 12. – № 1. – P. 53.
307. Armbruster D., Rott E., Minke R., Happel O. Trace-level determination of phosphonates in liquid and solid phase of wastewater and environmental samples by IC-ESI-MS/MS. // *Anal Bioanal Chem*. – 2019.
308. Wang S., Sun S., Shan C., Pan B. Analysis of trace phosphonates in authentic water samples by pre-methylation and LC-Orbitrap MS/MS. // *Water Research*. – 2019. – V. 161. – P. 78–88.
309. ATMP Amino Trimethylene Phosphonic Acid Water Treatment Chemicals [Электронный ресурс] // *Made-in-China.com*. URL: <https://zpboyichem.en.made-in-china.com/product/ZStnkryKAgyv/China-ATMP-Amino-Trimethylene-Phosphonic-Acid-Water-Treatment-Chemicals.html> (дата обращения 18.03.2021).
310. ATMP ;ATMPA; ATMP(A); CAS No.6419-19-8; Amino Trimethylene Phosphonic Acid; AMINO TRI(METHYLENE PHOSPHONIC ACID); Tris(Methylene Phosphonic Acid) Amine - Shandong Taihe Water Treatment Technologies Co., Ltd. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.thwater.net/01-ATMP.htm> (дата обращения 18.03.2021).
311. Sahin Z.M., Alimli D., Tonta M.M., Kose M.E., Yilmaz F. Highly sensitive and reusable mercury (II) sensor based on fluorescence quenching of pyrene moiety in polyacrylamide-based cryogel. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2017. – V. 242. – P. 362–368.
312. Gans P., Sabatini A., Vacca A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. // *Talanta*. – 1996. – V. 43. – № 10. – P. 1739–1753.
313. Vosburgh W.C., Cooper G.R. Complex Ions. I. The identification of complex ions in solution by spectrophotometric measurements. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1941. – V. 63. – № 2. – P. 437–442.
314. Ulatowski F., Dabrowa K., Bałakier T., Jurczak J. Recognizing the limited applicability of job plots in studying host–guest interactions in supramolecular chemistry. // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – № 5. – P. 1746–1756.

315. Xie X., Bakker E. Determination of effective stability constants of ion-carrier complexes in ion selective nanospheres with charged solvatochromic dyes. // *Anal. Chem.* – 2015. – V. 87. – № 22. – P. 11587–11591.

316. Zhou S., Rong Y., Wang H., Liu X., Wei L., Song X. A naphthalimide-indole fused chromophore-based fluorescent probe for the detection of biothiol with red emission and a large Stokes shift. // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – № 33. – P. 13212–13216.

317. Mistry D., Powles N. The relative hydrolytic reactivities of pyrophosphites and pyrophosphates. // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – № 34. – P. 5727–5733.

318. Fernández-Alonso S., Corrales T., Pablos J.L., Catalina F.A. Switchable fluorescence solid sensor for Hg^{2+} detection in aqueous media based on a photocrosslinked membrane functionalized with (benzimidazolyl)methyl-piperazine derivative of 1,8-naphthalimide. // *Sensors and Actuators B: Chemical.* – 2018. – V. 270. – P. 256–262.

319. Li P., Zhang D., Zhang Y., Lu W., Wang W., Chen T. Ultrafast and efficient detection of formaldehyde in aqueous solutions using chitosan-based fluorescent polymers. // *ACS Sens.* – 2018. – V. 3. – № 11. – P. 2394–2401.

320. Zhang P., Chen J., Huang F., Zeng Z., Hu J., Yi P., Wu S. One-pot fabrication of polymer nanoparticle -based chemosensors for Cu^{2+} detection in aqueous media. // *Polymer Chemistry.* – 2013. – V. 4. – № 7. – P. 2325–2332.

321. Medel S., Bosch P., Grabchev I., Maria C., Ramírez P. Click chemistry to fluorescent hyperbranched polymeric sensors. 2. Synthesis, spectroscopic and cation-sensing properties of new green fluorescent 1,8-naphthalimides. // *European Polymer Journal.* – 2016. – V. 74. – P. 241–255.

322. Grabchev I., Dumas S., Chovelon J.-M. Studying the photophysical properties of a polymerizable 1,8-naphthalimide dye and its copolymer with styrene as potential fluorescent sensors for metal cations. // *Polymers for Advanced Technologies.* – 2008. – V. 19. – № 4. – P. 316–321.

323. Zhou X., Su F., Gao W., Tian Y., Youngbull C., Johnson R. H., Meldrum D.R. Triazacryptand-based fluorescent sensors for extracellular and intracellular K^+ sensing. // *Biomaterials.* – 2011. – V. 32. – № 33. – P. 8574–8583.

324. Grabchev I., Chovelon J.-M., Qian X. A copolymer of 4-N,N-dimethylaminoethylene-N-allyl-1,8-naphthalimide with methylmethacrylate as a selective

fluorescent chemosensor in homogeneous systems for metal cations. // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2003. – V. 158. – № 1. – P. 37–43.

325. Popov K., Oshchepkov M., Kovalenko A., Redchuk A., Dikareva J., Pochitalkina, I. Scale nucleation natural precursors: a case study of «micro/nanodust» impurities nature in laboratory aqueous samples obtained from Moscow tap water. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2020. – V. 9. – № 3.

326. Oshchepkov M., Popov K., Kovalenko A., Redchuk A., Dikareva J., Pochitalkina I. Initial stages of gypsum nucleation: the role of «nano/microdust». // *Minerals*. – 2020. – V. 10. – № 12. – P. 1083.

327. Popov K.I., Oshchepkov M.S., Shabanova N.A., Dikareva Y.M., Larchenko V.E., Koltinova E.Y. DLS study of a phosphonate induced gypsum scale inhibition mechanism using indifferent nanodispersions as the standards for light scattering intensity comparison. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2018. – V. 7. – № 1. – P. 9–24.

328. Oshchepkov M., Golovesov V., Ryabova A., Tkachenko S., Redchuka A., Rönkkömäkie H., Rudakova G., Pervov A., Popov K. Visualization of a novel fluorescent-tagged bisphosphonate behavior during reverse osmosis desalination of water with high sulfate content. // *Separation and Purification Technology*. – 2021. – V. 255. – P. 117382.

329. Oshchepkov M.S., Pervov A.G., Golovesov V.A., Rudakova G.Ya., Kamagurov S.D., Tkachenko S.V., Andrianov A.P., Popov K.I. Use of a fluorescent antiscalant to investigate scaling of reverse osmosis membranes. // *Membranes and Membrane Technologies*. – 2019. – V. 1. – № 4. – P. 254–266.

330. Kamagurov S., Oshchepkov M., Nazarov D.G., Mancini S., Popov K., Tkachenko S., Rudakova G. Performance of a novel fluorescent-tagged polyacrylate at a cooling tower test facility: a bench-scale and industrial-scale evaluation. // *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*. – 2018. – V. 7. – № 3. – P. 418–426.

331. MacDonald L., Baldini G., Storrie B. Does super-resolution fluorescence microscopy obsolete previous microscopic approaches to protein co-localization? // *Membrane Trafficking*. – 2015. – P. 255–275.

332. Rivera A., Fu X., Tao L., Zhang X. Modification of a popular syngeneic murine mammary tumor model for immunotherapy studies. // *International Scholarly Research Notices*. – 2011. – V. 2011.

333. Kaur P., Nagaraja G. M., Zheng H., Gizachew D., Galukande M., Krishnan S., Asea A. A mouse model for triple-negative breast cancer tumor-initiating cells (TNBC-TICs) exhibits similar aggressive phenotype to the human disease. // *BMC Cancer*. – 2012. – V. 12. – № 1. – P. 120.
334. Chen X., Bi Y., Wang T., Li P., Yan X., Hou S., Bi L. Lysosomal targeting with stable and sensitive fluorescent probes (superior lysoprobes): applications for lysosome labeling and tracking during apoptosis. // *Scientific Reports*. – 2015. – V. 5. – № 1. – P. 9004.
335. Malinovskaya Y., Melnikov P., Baklaushev V., Gabashvili A., Osipova N., Mantrov S., Gelperina, S. Delivery of doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles into U87 human glioblastoma cells. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – V. 524. – № 1. – P. 77–90.
336. Stolarski R. Fluorescent naphthalimide dyes for polyester fibres. // *Fibres & Textiles in Eastern Europe*. – 2009. – № 2 (73). – P. 91–95.
337. Triboni E.R., Berlinck R.G.S., Politi M.J., Filho P.B. Synthesis of 4-alkoxy-N-substituted-1,8-naphthalimides. // *Journal of Chemical Research*. – 2004. – V. 2004. – № 7. – P. 508–509.
338. Konstantinova T.N., Miladinova P.M. Synthesis and properties of some fluorescent 1, 8-naphthalimide derivatives and their copolymers with methyl methacrylate. // *Journal of applied polymer science*. – 2009. – V. 111. – № 4. – P. 1991–1998.
339. Fleming C.L., Nalder T.D., Doeven E.H., Barrow C.J., Pfeffer F.M., Ashton T.D. Synthesis of N -substituted 4-hydroxynaphthalimides using palladium-catalysed hydroxylation. // *Dyes and Pigments*. – 2016. – V. 126. – P. 118–120.
340. Ruch T., Eichenberger T., Sutter P., Krebs C., Luterbacher U. Migration-free coloured copolycondensates for colouring polymers. Patent USA №8697792. – 2014.
341. Shen S., Dong L., Chen W., Zeng X., Lu H., Yang Q., Zhang J. Modification of the thioglycosyl-naphthalimides as potent and selective Human O-GlcNAcase inhibitors. // *ACS medicinal chemistry letters*. – 2018. – V. 9. – № 12. – P. 1241–1246.
342. Chen Y., Qi J., Huang J., Zhou X., Niu L., Yan Z., Wang J. A nontoxic, photostable and high signal-to-noise ratio mitochondrial probe with mitochondrial membrane potential and viscosity detectivity. // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2018. – V. 189. – P. 634–641.

343. Song L., Sun X.D., Ge Y., Yao Y.-H., Shen J., Zhang W.-B., Qian J.-H. Anaphthalimide-based fluorescent probe for mercapto-containing compounds. // *Chinese Chemical Letters*. – 2016. – V. 27. – № 12. – P. 1776–1780.
344. Zhou M., Xiao X., Cong Z., Wu Y., Zhang W., Ma P., Liu R. Water-Insensitive Synthesis of Poly- β -Peptides with Defined Architecture // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – V. 59. – № 18. – P. 7240-7244.
345. Wu J., Yi T., Xia Q., Zou Y., Liu F., Dong J., Huang C. Tunable gel formation by both sonication and thermal processing in a cholesterol-based self-assembly system. // *Chemistry—A European Journal*. – 2009. – V. 15, № 25. – P. 6234–6243.
346. Пряшников Н.Д. Практикум по органической химии. 4-е изд. – Москва: Госхимиздат, 1956. – 244 с.
347. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Препаративная химия органических люминофоров. – Харьков: Фолио, 1997. – 208 с.
348. Jaeger D.A., Su D., Zafar A., Piknova B., Hall S.B. Regioselectivity control in diels–alder reactions of surfactant 1,3-dienes with surfactant dienophiles. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – V. 122. – № 12. – P. 2749–2757.
349. Neri P., Antoni G., Benvenuti F., Cocola F., Gazzei G. Synthesis of alpha beta-poly((2-hydroxyethyl)-DL-aspartamide), a new plasma expander. // *J Med Chem*. – 1973. – V. 16. – № 8. – P. 893–897.
350. Dai Z.-R., Ge G.-B., Feng L., Ning J., Hu L.-H., Jin Q., Wang D.-D., Lv X., Dou T.-Y., Cui J.-N., Yang L. A highly selective ratiometric two-photon fluorescent probe for human cytochrome P450 1A. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – № 45. – P. 14488–14495.
351. Zhou P., Yao J., Hu G., Fang J. Naphthalimide scaffold provides versatile platform for selective thiol sensing and protein labeling // *ACS Chem. Biol.* – 2016. – V. 11. – № 4. – P. 1098–1105.
352. Panchenko P.A., Sergeeva A.N., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Reshetnikov R.I., Schelkunova A.E., Grin M.A., Mironov A.F., Jonusauskas G. Spectroscopical study of bacteriopurpurinimide–naphthalimide conjugates for fluorescent diagnostics and photodynamic therapy. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2014. – V. 133. – P. 140–144.
353. Alanne A.-L., Hyvönen H., Lahtinen M., Ylisirniö M., Turhanen P., Kolehmainen E., Peräniemi S., Vepsäläinen J. Systematic study of the physicochemical properties of a

homologous series of aminobisphosphonates. // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – № 9. – P. 10928–10945.

354. Vosburgh W.C., Cooper G.R. Complex ions. I. The identification of complex ions in solution by spectrophotometric measurements. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1941. – V. 63. – № 2. – P. 437–442.

355. Ulatowski F., Dabrowa K., Bałakier T., Jurczak J. Recognizing the limited applicability of Job plots in studying host–guest interactions in supramolecular chemistry. // *The Journal of organic chemistry*. – 2016. – V. 81. – № 5. – P. 1746–1756.

356. Gans P., Sabatini A., Vacca A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. // *Talanta*. – 1996. – V. 43. – № 10. – P. 1739–1753.

357. Nad S., Kumbhakar M., Pal H. Photophysical Properties of coumarin-152 and coumarin-481 dyes: unusual behavior in nonpolar and in higher polarity solvents. // *J. Phys. Chem. A*. – 2003. – V. 107. – № 24. – P. 4808–4816.

358. Demas J.N. Optical radiation measurements. Measurement of photon yields. – Virginia: Academic press, Inc, 1982. – V. 3. – 223 p.

359. Van Gompel J.A., Schuster G.B. Photophysical behavior of ester-substituted aminocoumarins: a new twist. // *J. Phys. Chem.* – 1989. – V. 93. – № 4. – P. 1292–1295.

360. Reynolds G.A., Drexhage K.H. New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers. // *Optics Communications*. – 1975. – V. 13. – № 3. – P. 222–225.

361. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. // *The Journal of chemical physics*. – 1999. – V. 110. – № 13. – P. 6158–6170.

362. AlNajjar M. W. Nearshore Processes of a Coastal Island: Physical Dynamics and Ecological Implications. – Stanford University, 2019.

363. Raju K. U. G., Atkinson G. The thermodynamics of «scale» mineral solubilities. 3. Calcium sulfate in aqueous sodium chloride. // *Journal of Chemical and Engineering Data*. – 1990. – V. 35. – № 3. – P. 361–367.

Приложение 1

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА
СОЛЕОТЛОЖЕНИЯ НА ОСНОВЕ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

УТВЕРЖДАЮ
 Директор
 ПАО НЦ Малотоннажная химия
 Грохиль В.Е.. _____
 _____ 2017 г.



УТВЕРЖДАЮ
 Зам. генерального директора
 АО «ЭКОС-1»
 Антонов В.В. _____
 _____ 2017 г.



Акт

о внедрении технологии получения флуоресцентного ингибитора солеотложения
 на основе акриловой кислоты

Настоящий акт подтверждает, что в рамках между АО ЭКОС-1 и ПАО НЦ Малотоннажная химия, проведено внедрение результатов научно-исследовательской работы сотрудников ПАО НЦ Малотоннажная химия Ощепкова М. С., Попова К. И., Камагурова С. Д., Ткаченко С.В., Ковалевой Н.Е, по разработке флуоресцентных ингибиторов солеотложения. По результатам работы ПАО НЦ Малотоннажная химия был получен патент на изобретение: RU 2640339 «Флуорофор и способ получения ингибитора солеотложений, содержащего флуорофор в качестве флуоресцентной метки».

Разработана технология получения ингибиторов солеотложения нового типа, позволяющих проводить мониторинг содержания ингибитора в водооборотной системе в режиме «реального времени» и проведена опытная наработка партии флуоресцентного ингибитора, рабочий раствор которого флуоресцирует в УФ-области.

От ПАО НЦ Малотоннажная химия
 Отв. исполнитель:
 _____ Попов К. И.

От АО «ЭКОС-1»
 Начальник производства
 _____ Удовенко А. В.

Приложение 2

**АКТ О ПРОВЕДЕНИИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ИСПЫТАНИЙ ОПЫТНОЙ ПАРТИИ
ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ИНГИБИТОРА СОЛЕОТЛОЖЕНИЯ**

УТВЕРЖДАЮ
 Директор
 АО НЦ Малотоннажная химия
 Трохин В.Е..

 «15» февраля 2018 г.



УТВЕРЖДАЮ
 Зам. генерального директора
 АО «ЭКОС-1»
 Антонов В.В.

 «15» февраля 2018 г.



Акт

о проведении промышленных испытаний опытной партии флуоресцентного ингибитора солеотложения.

Настоящий акт подтверждает, что в рамках сотрудничества между АО ЭКОС-1 и АО НЦ Малотоннажная химия, проведено промышленное испытание опытной партии флуоресцентного ингибитора солеотложения на основе акриловой кислоты (Акт о внедрении технологии получения флуоресцентного ингибитора солеотложения на основе акриловой кислоты)

Испытания проводились в течение 30 дней на градирне «Росинка 10/20» производительностью 10-20 м³/ч, обслуживающей водооборотный цикл на участке ректификации высококипящих и коррозионноактивных растворителей производственной площадки АО «ЭКОС-1». Проведенные испытания подтверждают высокую эффективность ингибирования отложений солей жесткости, необходимую оптическую стабильность рабочего раствора ингибитора в промышленных условиях. что подтверждается протоколом испытаний.

Использование флуоресцентных ингибиторов солеотложения на основе акриловой кислоты позволит существенно снизить солеотложение, следовательно, уменьшить эксплуатационные затраты на ремонт и обслуживание, повысить производительность и энергоэффективность.

От АО НЦ Малотоннажная химия
 Отв. исполнитель:
 _____ Попов К. И.

От АО «ЭКОС-1»
 Начальник производства
 _____ Удовенко А. В.