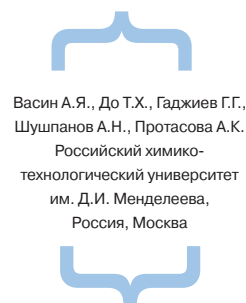


ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТЬ D-ЦИКЛОСЕРИНА, ТЕРИЗИДОНА И ИХ ПОЛУПРОДУКТА СИНТЕЗА



ИССЛЕДОВАНЫ ТРИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТА: D-СЕРИН, D-ЦИКЛОСЕРИН И ТЕРИЗИДОН. ДЛЯ ВЕЩЕСТВ ОПРЕДЕЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТИ РАСЧЕТНЫМИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ, А ТАКЖЕ ПРОВЕДЕН ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТЕРМОРАСПАДА МЕТОДОМ КИССИНДЖЕРА. РЕЗУЛЬТАТЫ ВКЛЮЧЕНЫ В ПАСПОРТА БЕЗОПАСНОСТИ НА ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ НА ПРОИЗВОДСТВЕ.

Введение

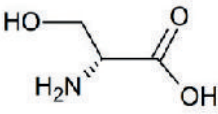
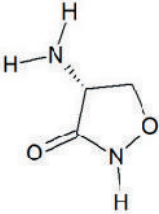
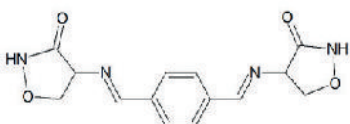
Российская фармацевтическая промышленность все активнее модернизирует производственные технологии, чтобы диверсифицировать производство лекарств в стране, снижая зависимость от иностранного импорта. Поскольку безопасность на производстве – один из самых приоритет-

ных вопросов, следует досконально изучать пожаровзрывоопасные свойства сырья, полупродуктов и готовой продукции, ведь пожары и взрывы – из года в год являются главной опасностью на химических предприятиях. Настоящее исследование является продолжением ряда работ [1 - 3] и посвящено изучению пожаровзрывоопасности и термической стабильности антибио-

тиков D-циклосерина и теризидона, а также полупродукта их синтеза D-серина. Эмпирические и структурные формулы веществ, а также их молярные массы приведены в таблице 1. Все образцы были высушены, чтобы конечное содержание влаги не превышало 1 масс. %. Перед испытанием каждый образец просеивался через прецизионное сито с размером ячеек 100 мкм.

ТАБЛИЦА 1

ФОРМУЛЫ И МОЛЯРНЫЕ МАССЫ ИССЛЕДОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ

Название вещества	Эмпирическая и структурная формула	М, г/моль
(2R)-2-амино-3-гидроксипропановая кислота (D-серин)	$C_3H_7NO_3$ 	105,09
(R)-4-Амино-3-изоксазолидинон (D-циклосерин)	$C_3H_6N_2O_2$ 	102,09
4-[[4-[(3-Оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)иминометил]фенил]метилденамино]-1,2-оксазолидин-3-он (теризидон)	$C_{14}H_{14}N_4O_4$ 	302,29

Химическое строение исследуемых соединений было подтверждено методом ИК-спектроскопии, проведенным на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet 380 FT-IR. Исследование было проведено в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева, а результаты представлены в статьях [1 - 3].

Экспериментальная часть

Термический анализ

Термический анализ образцов был

выполнен методом TG-DTA на микропроцессорном дериватографе модели «С» Паулик-Паулик-Эрдей, производства завода «МOM», Венгрия. Исследования с помощью этого метода позволяют определить изменение массы и тепловые эффекты при равномерном нагреве образцов. Скорость нагрева при этом можно изменять вплоть до 20 °С/мин, что позволяет определять кинетические параметры процесса термического разложения методом Киссинджера.

Ниже будут представлены TG-DTA кривые, полученные при скорости нагрева 10 °С/мин, характер которых не меняется и при других скоростях нагрева.

На рисунке 1 представлены TG-DTA кривые D-серина. Видно, что при нагреве наблюдается интенсивная потеря массы (57 масс. % – участок С), имеющая начало при 180 °С и сопровождающаяся эндотермическим эффектом.

РИС.1
TG-DTA КРИВЫЕ
D-СЕРИНА В
АТМОСФЕРЕ ВОЗДУХА,
СКОРОСТЬ НАГРЕВА
10 °С/МИН

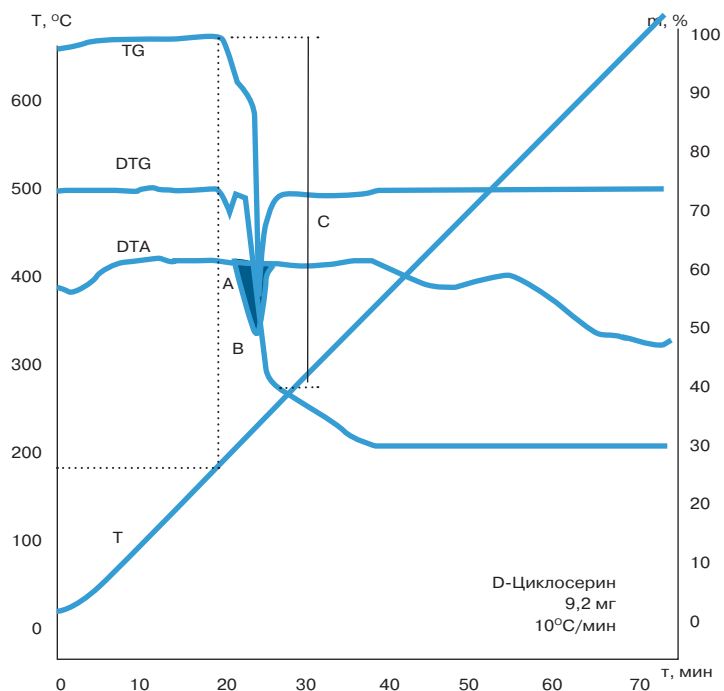


РИС.2
TG-DTA КРИВЫЕ
D-ЦИКЛОСЕРИНА
В АТМОСФЕРЕ ВОЗДУХА,
СКОРОСТЬ НАГРЕВА
10 °С/МИН

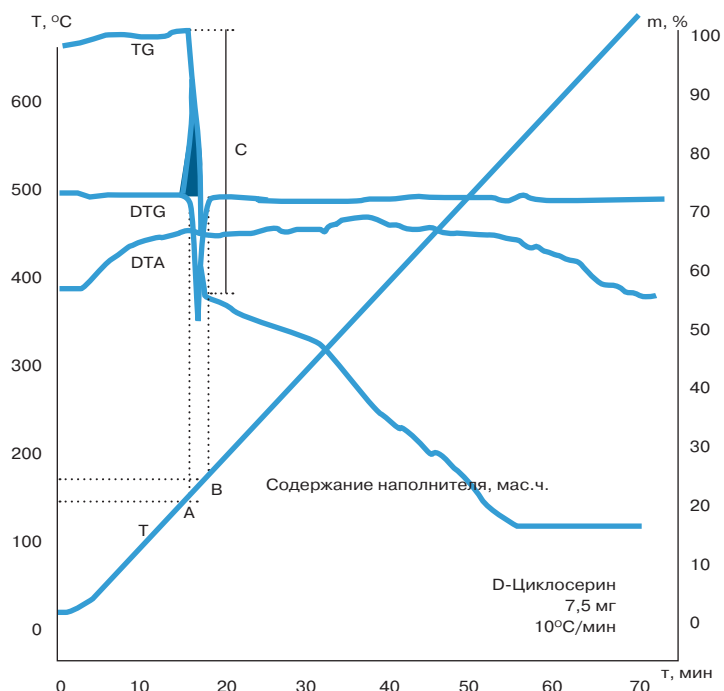


ТАБЛИЦА 2

ТЕМПЕРАТУРЫ МАКСИМУМОВ ЭКЗОТЕРМИЧЕСКИХ ПИКОВ И КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

φ, °С/мин	D-циклосерин			Теризидон		
	t _{max} , °С	k, с ⁻¹	E _a , кДж/моль (ккал/моль)	t _{max} , °С	k, с ⁻¹	E _a , кДж/моль (ккал/моль)
2,5	142	0,00461	158,3 (37,8) 17,6	145	0,00429	149,6 (35,8) 16,3
5	149	0,00891		152	0,00830	
10	155	0,01733		159	0,01610	
15	158	0,02563		162	0,02377	

На рисунке 2 представлены типичные для D-циклосерина TG-DТА кривые. Эффекты, характеризующие процессы плавления и испарения отсутствуют. При температуре 145 °С обнаруживается сильный экзотермический эффект (точка А), сопровождающийся существенной потерей массы (45 масс. % – участок С). При дальнейшем повышении температуры термическое окисление продуктов разложения кислородом воздуха приводит к потере 82 масс. % вещества. Типичные TG-DТА кривые теризидона

приведены на рисунке 3, из которого видно, что при достижении 135 °С (точка А) начинается интенсивный экзотермический эффект с потерей массы 5 % (участок С). Экзотермический эффект достигает максимума при 159 °С (точка В).

Аналогичные кривые были получены в атмосфере воздуха для D-циклосерина и теризидона при скоростях нагрева 2,5, 5 и 15 °С/мин с целью определения кинетических параметров термического разложения ме-

тодом Киссинджера [4]. В соответствии с этим методом, температура максимума экзотермического пика, определяемая по кривой ДТА, связана со скоростью нагрева следующим уравнением:

$$\ln \frac{\phi}{T_{\max}^2} = \ln \frac{AR}{E_a} - \frac{E_a}{RT_{\max}}$$

РИС.3
TG-DТА КРИВЫЕ
ТЕРИЗИДОНА
В АТМОСФЕРЕ ВОЗДУХА,
СКОРОСТЬ НАГРЕВА
10 °С/МИН

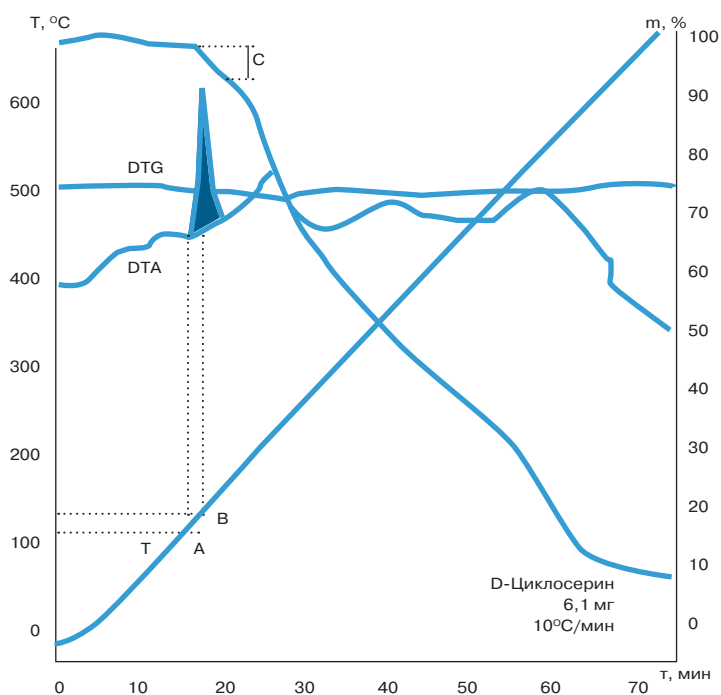


ТАБЛИЦА 3
ПАРАМЕТРЫ ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТИ
ИССЛЕДОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ

Вещество	Состояние				
	Аэрогель				Аэровзвесь
	Способность к экзотермическому разложению	$t_{\text{нир}}^a, \text{ }^\circ\text{C}$	$t_{\text{нир}}^b, \text{ }^\circ\text{C}$	Группа горючести	НКПР, г/м ³
D-серин	–	–	–	Горючее, средней воспламеняемости	175
D-циclosерин	+	120	115	Горючее, легко-воспламеняемое	57
Теризидон	+	121	125	Горючее, легко-воспламеняемое	63

где φ - скорость нагрева, $^\circ\text{C}/\text{с}$; T_{max} – температура максимума экзотермического пика, К; A – предэкспоненциальный множитель, с^{-1} ; E_a – энергия активации, Дж/моль; R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль · К).

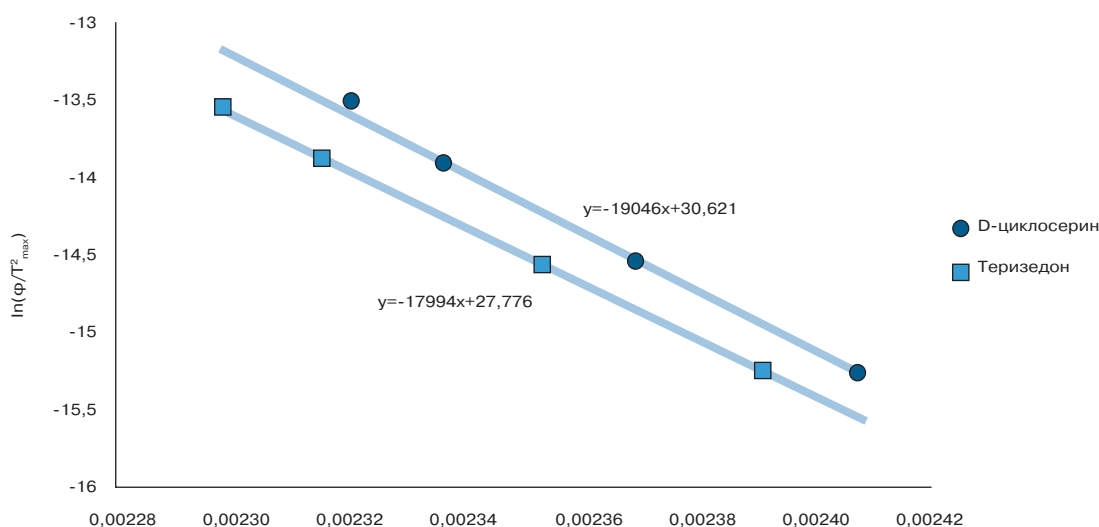
Экспериментальные значения температур максимумов экзотермических

пиков, а также рассчитанные кинетические параметры представлены в таблице 2. Прямые, построенные в координатах $\ln(\varphi/T_{\text{max}}^2)$ от $1/T_{\text{max}}$, приведены на рисунке 4. Тангенс угла наклона каждой прямой равен отношению E_a/R из которого и определялась энергия активации.

В монографии [5] отмечается, что

необходимо тщательно проводить исследования стабильности веществ с E_a ниже 37 ккал/моль, так как вещество может оказаться малостабильным или нестабильным. Полученные энергии активации имеют низкие значения, и исследованные соединения могут оказаться малостабильными, особенно учитывая высокие значения предэкспоненциальных множителей.

РИС.4
ЗАВИСИМОСТЬ $\ln(\varphi/T_{\text{MAX}}^2)$ ОТ $1/T_{\text{MAX}}$



Характеристики пожаровзрывоопасности

Показатели пожаровзрывоопасности определялись на аттестованных установках, описанных в ГОСТ 12.1.044-89 [6], а именно на установках ОТМ, ОТП и стеклянном взрывном цилиндре. Полученные данные приведены в таблице 3. Температуру начала интенсивного экзотермического разложения образцов ($t_{\text{нир}}$) – параметр характерный для веществ, способных к взрывчатому превращению, определяли двумя способами: на установке ОТП по методике определения температуры самовоспламенения, но с использованием навески массой 0,5 г [7] и методом ДТА при скорости нагрева 2,5 °С/мин. Для D-циклосерина и теризидона значения $t_{\text{нир}}$, полученные по двум методам оказались близки и имеют низкие значения, что согласуется с не высокими энергиями активации. D-серин к экзотермическому разложению оказался не способен и, как следствие, $t_{\text{нир}}$ не имеет. Для D-серина были определены температуры воспламенения и самовоспламенения, которые составили, соответственно 211 °С и 555 °С.

Группа горючести D-серина определялась на установке ОТМ, вещество оказалось горючим, средней воспламеняемости. Группа горючести D-циклосерина и теризидона определялась косвенно из-за опасности

теплового взрыва. Визуальные наблюдения при определении температуры начала интенсивного экзотермического разложения показали, что образцы интенсивно разлагались с выбросом серых паров с большой потерей массы (D-циклосерин – 72 % и теризидон – 80 %), оставляли после себя сажистый каркас. При внесении внешнего источника зажигания выделяющиеся пары вспыхивали и сгорали за 2-3 с. На основании этих наблюдений можно сделать вывод о группе горючести — горючие легковоспламеняемые образцы, способные к интенсивному экзотермическому разложению.

Следует обратить внимание на то, что горючесть всех трех исследованных соединений обусловлена горением продуктов их термического разложения. По полученным значениям нижних концентрационных пределов распространения пламени (НКПР) можно сделать вывод, что пылевоздушная смесь D-циклосерина и теризидона взрывоопасна, а D-серина пожароопасна. Высокое значение НКПР D-серина объясняется содержанием 59 масс. % инертных элементов N и O в структуре вещества. Столь высокое содержание приводит к неустойчивому влиянию инертных элементов, когда некоторые пылевоздушные смеси воспламеняются, а некоторые нет (область неустойчивого воздействия — 51 - 75 масс. %) [7-9].

Расчетная часть

Характеристики взрывоопасности

В состоянии аэрозвеси рассчитывались величины значений НКПР, максимального давления взрыва (P_{max}), максимальной скорости нарастания давления взрыва $(dP/dt)_{\text{max}}$ и минимального взрывоопасного содержания кислорода согласно руководству [10]. Результаты расчетов представлены в таблице 4. Экспериментально полученные значения НКПР превышают расчетные, что также может быть обусловлено высоким содержанием в структуре веществ инертных элементов (N и O) [7-9].

Термохимические характеристики

Значения энтальпий образования исследуемых соединений в газообразной фазе определялись несколькими методами [11 - 14], в качестве основного - использовался расчет посредством программного комплекса CS ChemBioUltra 14, включающего в себя программу МОРАС (интегрированный пакет для квантовых расчетов по полуэмпирическим базисам). Из 16 значений, полученных для каждого вещества, были отобраны наиболее коррелирующие между собой и рассчитаны их средние значения [2, 3]: -141,12 ккал/моль (D-серин), -41,28 ккал/моль (D-циклосерин), -15,10 ккал/моль (теризидон).

ТАБЛИЦА 4
ПОКАЗАТЕЛИ ВЗРЫВООПАСНОСТИ
ИССЛЕДОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ

Вещество	НКПР, г/м ³	P_{max} , кПа	$(dP/dt)_{\text{max}}$, МПа/с	МВСК, % об
D-серин	56	596	45,0	14,8
D-циклосерин	45	719	54,0	10,6
Теризидон	33	632	47,4	11,1

Для расчета энтальпий сгорания по закону Гесса были определены энтальпии образования соединений в твердой фазе [2, 3]. Для этого рассчитывались энтальпии испарения по формуле Трутона и энтальпии плавления по формуле Гамбилла. В результате были получены следующие значения энтальпий сгорания: -14,28 МДж/кг (D-серин), -17,63 МДж/кг (D-циклосерин), -24,08 МДж/кг (теризидон).


Выводы

Установлено, что пожарная опасность всех трех исследованных веществ обусловлена горением продуктов их

термического разложения.

D-циклосерин и теризидон имеют низкую температуру начала интенсивного экзотермического разложения – показатель, который свидетельствует о потенциальной опасности данных соединений. Кроме того, пылевоздушные смеси этих же соединений взрывоопасны.

Полученные данные используются для снижения пожаровзрывоопасности производства на всех его стадиях, включая стадию синтеза. Результаты исследований в виде заключения о пожаровзрывоопасности трех образцов переданы производителю в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК».



**ПОЖАРНАЯ
ОПАСНОСТЬ
ВСЕХ ТРЕХ
ИССЛЕДОВАННЫХ
ВЕЩЕСТВ
ОБУСЛОВЛЕНА
ГОРЕНИЕМ
ПРОДУКТОВ
ИХ ТЕРМИЧЕСКОГО
РАЗЛОЖЕНИЯ.**

Библиография

1. До Т. Х., Васин А. Я., Шушпанов А. Н., Протасова А. К. Пожаровзрывоопасность лекарственного препарата D-циклср на // Успехи в химии и химической технологии. – 2019. – Т. 33, № 9 (219). – С. 72–74. / 2. До Т. Х., Васин А. Я., Протасова А. К. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственного препарата теризидон // IV Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2020. – С. 16–20. / 3. Протасова А. К., До Т. Х., Васин А. Я. Пожаровзрывоопасность D-серина и D-циклосерина // IV Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2020. – С. 20–24. / 4. Kissinger H. E. Reaction kinetics in differential thermal analysis, Anal. Chem., 1957, Vol.29 (11), pp. 1702–1706. / 5. Манелис Г.Б., Назин Г.М., Рубцов Ю.И., Струнин В.А. Термическое разложение и горение взрывчатых веществ и порохов // М.: Наука, 1996. – 223 с. / 6. ГОСТ 12.1.044-89. ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения. / 7. Гаджиев Г. Г. Пожаровзрывоопасность некоторых органических соединений с экзоплазменными группами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук // М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева – 2017. – 17 с.
8. Васин А. Я., Маринина Л. К., Гаджиев Г. Г. и др. Изучение влияния инертных элементов в структуре вещества и механических примесей на горение пыли // Актуальные вопросы совершенствования инженерных систем обеспечения пожарной безопасности объектов: материалы IV Всероссийской н/п конференции, посвященной Году гражданской обороны, Иваново, 18 апреля 2017 г. – 2017. – с. 17-23. / 9. Платонова С. А., Шушпанов А. Н., Гаджиев Г. Г., Васин А. Я. Изучение флегматизирующего действия инертных элементов в структуре вещества на горение пыли // Сборник материалов XXVII н/п конференции Предупреждение. Спасение. Помощь. – 2017. – с. 81-84. / 10. Расчет основных показателей пожаровзрывоопасности веществ и материалов: руководство. М.:ВНИИПО, 2002. 77 с. / 11. Программное обеспечение / ChemOffice // ChemBio3D 14.0 UserGuide / ver. 2014 [электронный ресурс]. – Режим доступа www.cambridgesoft.com (дата обращения 20.09.2020). / 12. W. Thiel Semiempirical Methods // Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry, Proceedings, Second Edition, J. Grotendorst (Ed.). Jolm von Neumaim Institute for Computing, Julich, NIC Series, Vol. 3. ISBN 3-00-005834-6, pp. 261-283, 2000. / 13. Корольченко А.Я., Корольченко Д.А. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения. Справочник: в 2-х ч. Часть I. / Корольченко А.Я., Корольченко Д.А., 2-е изд., Москва: Ассоциация «Пожнаука», 2004. 713 с. / 14. Жоров Ю.М. Термодинамика химических процессов. Нефтехимический синтез, переработка нефти, угля и природного газа. - М.: Химия, 1985 г. – 464 с.

Краткая информация об авторах.

Васин Алексей Яковлевич

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, профессор кафедры техносферной безопасности, доктор технических наук. Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., 9 e-mail: vasin-aj@mail.ru

До Тхань Хынг

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, аспирант 3-го года обучения кафедры техносферной безопасности. Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., 9

Гаджиев Гарун Гамзатович

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, доцент кафедры техносферной безопасности, кандидат технических наук. Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., 9 e-mail: garun_jan@mail.ru

Шушпанов Александр Николаевич

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, ст. преподаватель кафедры техносферной безопасности. Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., 9 e-mail: vremena@me.com

Протасова Александра Константиновна

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, магистр 2-ого года обучения кафедры техносферной безопасности. Адрес: 125047, Москва, Миусская пл., 9