

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М. В. ЛОМОНОСОВА  
Химический факультет

*На правах рукописи*



**Детенчук Елена Андреевна**

**Трансформация органических веществ в окружающей среде и  
при воздействии хлорирующих агентов**

1.5.15. Экология (химические науки)  
1.4.3. Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук  
Лебедев Альберт Тарасович

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Трансформация гуминовых веществ и их фрагментов.....	15
1.2 Трансформация углеводов.....	22
1.3 Трансформация олефинов и соединений с С=C связью.....	25
1.4 Трансформация ароматических соединений.....	30
1.5 Трансформация аминокислот и пептидов.....	35
1.6 Трансформация УФ-фильтров.....	36
1.7 Трансформация лекарственных средств.....	39
Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	49
2.1 Объекты анализа.....	49
2.2 Реактивы, материалы и оборудование.....	49
2.2.1 Реактивы.....	49
2.2.2 Оборудование.....	50
2.2.3 Дополнительное оборудование.....	54
2.2.4 Посуда и расходные материалы.....	54
2.3 Условия и техника эксперимента .....	55
2.3.1 Приготовление рабочих растворов .....	55
2.3.2 Определение массовой концентрации активного хлора .....	56
2.3.3 Водное хлорирование авобензона .....	57
2.3.4 Хлорирование авобензона в присутствии неорганических солей .....	57
2.3.5 Водное бромирование авобензона.....	57
2.3.6 Анализ методом ГХ-МС проб из бассейнов с пресной и морской водой .....	58
2.3.7 Водное хлорирование ресвератрола.....	58

2.3.8 Водное хлорирование лимонена .....	59
2.3.9 Водное хлорирование/бромирование галобензолов .....	59
2.3.10 Оценка токсичности продуктов водного хлорирования авобензона, ресвератрола и лимонена.....	60
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	61
3.1 Водное хлорирование ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей .....	61
3.2 Водное бромирование авобензона.....	67
3.3 Анализ пресной и морской воды из бассейнов.....	73
3.4 Реакционная способность ресвератрола в условиях водного хлорирования .....	77
3.5 Водное хлорирование лимонена.....	92
3.6 Водное хлорирование йодированных ароматических соединений .....	104
3.7 Водное хлорирование бромированных ароматических соединений .....	111
3.8 Водное бромирование хлорированных ароматических соединений .....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	121
Список сокращений .....	123
Список литературы .....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### *Актуальность темы исследования*

Качество питьевой воды – один из важнейших показателей сохранения здоровья населения. Процессы обеззараживания воды широко используются по всей планете для приготовления питьевой воды с начала 20-го века. Среди современных методов дезинфекции таких, как ультрафиолетовое облучение, озонирование, применение систем смешанных газов-окислителей и органических надкислот ( $\text{RCOOH}$ ) наиболее распространенными способами являются хлорирование и бромирование. В этих методах для устранения микробной, вирусной и грибковой опасности обычно применяют газообразный хлор, гипохлорит натрия, хлорамин или их бромированные аналоги. Однако обработка природных вод хлором, с одной стороны, обеспечивает эпидемиологическую безопасность, а с другой – приводит к образованию разнообразных хлорорганических соединений, которые оказывают негативное влияние на здоровье человека. Процедура подготовки питьевой воды многостадийна, причем образование вредных для здоровья побочных продуктов дезинфекции (ППД) происходит на стадии, когда дезинфицирующий реагент взаимодействует с антропогенными и природными соединениями, которые присутствуют в природной воде [1]. Это касается не только питьевой воды, но и, например, воды бассейнов. Источником этих ксенобиотиков являются как природные органические вещества (гумус), так и соединения, привнесенные в природную воду в результате жизнедеятельности человека. К настоящему времени зарегистрировано более 800 побочных продуктов дезинфекции (ППД) [2], причем токсикологические характеристики большинства из них остаются неизученными. Следует отметить, что хотя ППД относят к новым загрязняющим веществам (Emerging contaminants), в отличие от других групп этих экотоксикантов ППД не производятся промышленно, а являются нежелательными продуктами разнообразных химических реакций, протекающих при водоподготовке. Этот факт существенно усложняет установление структур этих веществ, поскольку их предшественники, как правило, не известны.

Образование ППД из природного растворенного вещества неизбежно в условиях водного хлорирования. Напротив, появление ППД антропогенных веществ существенно зависит от загрязнения соответствующих водоемов, природы и концентрации этих соединений. Например, в последние годы всё большей популярностью пользуются солнцезащитные косметические средства. Их применяют для борьбы со старением кожи

и профилактики онкологических заболеваний. Компоненты, входящие в состав этих средств, считаются безопасными, но под воздействием дезинфицирующих агентов на водоочистных сооружениях или в плавательных бассейнах, они трансформируются в соединения, токсичность которых на данный момент мало изучена и может оказаться значительно выше, чем у их предшественников.

Таким образом наиболее актуальны исследования по двум направлениям. Первое можно считать сугубо прикладным, поскольку речь идет об оптимизации технологического процесса, направленного на снижение уровней контролируемых галоуксусных кислот и тригалометанов как важнейших ППД. Второе связано с изучением механизмов трансформации органических соединений в условиях водоподготовки и установление структур новых ППД исходя из структур их предшественников. Эти исследования можно классифицировать как фундаментальные.

### ***Степень разработанности темы***

С середины 70-х гг. прошлого столетия после обнаружения в воде хлороформа данная тематика с каждым годом только набирает популярность и расширяет круг объектов исследований. Методы хроматомасс-спектрометрии показали себя наиболее эффективными в выявлении новых и определении нормируемых побочных продуктов дезинфекции. Эти же методы успешно применяются и для установления механизмов водного хлорирования органических соединений. В лаборатории физико-химических методов анализа МГУ уже более 20 лет проводятся работы по детальному исследованию трансформации природных (структурных фрагментов гумуса) и антропогенных соединений (средств бытовой химии, медикаментов, косметических средств, часто встречающихся в водозаборах экотоксикантов) в условиях дезинфекции воды различными реагентами.

***Цель работы*** – изучение трансформации органических веществ с разными функциональными группами в условиях водоподготовки.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие ***задачи***:

1. Оценить экологическую безопасность процесса водоподготовки в присутствии ряда распространенных органических соединений в природной воде.

2. Изучить водное хлорирование и бромирование ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей, установить подробные схемы его трансформации.

3. Провести анализ пресной и морской воды из бассейнов на наличие в них целевых побочных продуктов дезинфекции (ППД) авобензона.

4. Изучить превращение ресвератрола в условиях водного хлорирования, установить схему его трансформации.

5. Изучить превращение лимонена в условиях водного хлорирования, установить схему его трансформации.

6. Исследовать возможность замещения галогена на галоген в ароматических субстратах в условиях водного хлорирования/бромирования.

### ***Объект и предмет исследования***

Авобензон, ресвератрол, лимонен, 4-броманизол, 4-бромфенол, 4-броманилин, 2-броманилин, 4-хлорфенол, 4-йоданизол, 3-йоданизол, йодбензол, 2-хлорфенол, 4-хлоранилин, 2-хлоранилин и их трансформация в условиях, моделирующих дезинфекцию природных вод.

### ***Научная новизна работы***

В работе изучены процессы и предложены схемы трансформации УФ-протектора авобензона в ходе водоподготовки (водного хлорирования и бромирования) питьевой воды и воды бассейнов. Впервые представлены результаты исследования влияния неорганических солей на образование тех или иных ППД.

Впервые исследованы процессы водного хлорирования ресвератрола. Установлены продукты протекающих реакций, предложены схемы его трансформации.

Впервые изучены процессы и идентифицированы основные продукты трансформации лимонена в условиях водного хлорирования. Предложена схема его трансформации.

Впервые изучена и подтверждена возможность замещения йода и брома на хлор, а также хлора на бром в ароматических субстратах в условиях водного хлорирования и бромирования соответственно.

Продемонстрирована эффективность реакций электрофильного присоединения по кратным связям в условиях водного хлорирования, которая превышает таковую для реакций ароматического электрофильного замещения даже в активированных субстратах.

Установлены значительные различия в уровнях и ассортименте конечных продуктов дезинфекции в реакциях водного хлорирования и бромирования.

### ***Теоретическая и практическая значимость***

В результате систематического масс-спектрометрического исследования установлено несколько сотен продуктов водного хлорирования/бромирования авобензона, ресвератрола и лимонена, которые в настоящее время являются крупнотоннажными промышленными продуктами и часто регистрируются в природных водах, в том числе в водах природных водоисточников, идущих на подготовку питьевой воды. Установленные в настоящей работе соединения расширяют базу данных известных на сегодняшний день побочных продуктов дезинфекции.

Для установленных ППД в дальнейшем можно проводить мониторинг на станциях водоподготовки методами целевого анализа, расширяя число объектов аналитического контроля. Полученная информация об активностях разных органических субстратов в условиях водного хлорирования/бромирования дает возможность прогнозировать основные ППД для других типов органических соединений.

Полученные результаты могут быть использованы на станциях подготовки питьевой воды, обработки сточных вод и проведения дезинфекции воды плавательных бассейнов, а также в учреждениях, занимающихся теоретическими и практическими проблемами водоочистки (НИИ Экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина и АО "МосводоканалНИИпроект").

Впервые показанное влияние солей двухвалентной меди на резкое увеличение уровня бромформа в условиях водоподготовки следует учитывать для проведения дезинфекции воды плавательных бассейнов особенно с морской водой при выборе бромирования в качестве метода дезинфекции.

Многообразие установленных ППД требует серьезных исследований по токсикологическим характеристикам этих соединений, поскольку нет данных по токсичности большинства из них.

### ***Методология и методы исследования***

Анализ состава продуктов водного хлорирования выбранных субстратов проводили с использованием современных физико-химических методов анализа, включая хроматомасс-спектрометрию с электронной ионизацией (ГХ-МС), хроматомасс-спектрометрию высокого разрешения (ГХ-МСВР), высокоэффективную жидкостную хроматографию масс-спектрометрию высокого разрешения (ВЭЖХ-

МСВР), высокоэффективную жидкостную хроматографию с детектированием на диодной матрице (HPLC-DAD).

Исследования проводили с использованием оборудования лаборатории физико-химических методов анализа строения вещества химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, а также приборного парка центра коллективного пользования научным оборудованием «Арктика» (ЦКП НО «Арктика») (Аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21АЛ65) Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова.

### ***Положения, выносимые на защиту***

1. Авобензон, ресвератрол и лимонен, входящие в состав современных фармацевтических препаратов, средств по уходу за телом и бытовой химии, образуют значительный набор побочных продуктов дезинфекции в условиях водоподготовки, попадая в водозаборы из естественных источников.

2. Неорганические катионы и анионы ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ) в составе воды существенно влияют на ассортимент и количество побочных продуктов дезинфекции в условиях водного хлорирования авобензона.

3. Галогенированные субстраты в условиях водного хлорирования и бромирования образуют новые побочные продукты дезинфекции, включая продукты замещения одного галогена другим, для которых отсутствует информация об их токсикологических характеристиках.

### ***Личный вклад автора***

Результаты диссертационной работы были получены автором самостоятельно или при его непосредственном участии в период с 2017 по 2022 гг. Автор подбирал условия эксперимента и проводил эксперименты по водному хлорированию и бромированию органических субстратов, разрабатывал и модифицировал методики анализа, проводил анализы образцов методом ГХ-МС и ГХ-МСВР, подбирал условия регистрации спектров, осуществлял обработку данных и интерпретацию полученных масс-спектров, подготавливал материалы к публикациям. В опубликованных в соавторстве работах по теме диссертационного исследования вклад Детенчук Е.А. является основополагающим.

### ***Публикации***

По результатам проведенного исследования опубликовано 6 статей из них 5 в международных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of



Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных в диссертационном совете МГУ по специальностям: 1.5.15. Экология (химические науки), 1.4.3. Органическая химия, а также 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

### ***Апробация работы***

Результаты диссертационной работы представлены на международной конференции «ЕМЕС-19. 19<sup>th</sup> European Meeting on Environmental Chemistry», (Ройя, Франция, 2018); международных конференциях «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» WSOC-2019 и WSOC-2020, (Красновидово, Россия, 2019 и 2020); на XXVIII-ой Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция "Химия", (Москва, 2021); на IX-ой Всероссийской конференции Всероссийского масс-спектрометрического общества с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы», (Москва, 2021); на международной конференции «ЕМЕС-21 21<sup>st</sup> European Meeting on Environmental Chemistry», (Нови-Сад, Сербия, 2021).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, № 19-33-90042 Аспиранты.

### ***Структура и объем работы***

Диссертация имеет следующую структуру: список сокращений, введение, обзор литературы, экспериментальная часть, результаты и их обсуждение, заключение, список используемой литературы. Текст работы содержит 147 страниц, включает 57 рисунков, 4 схемы, 19 таблиц и список цитируемой литературы из 290 наименований.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ<sup>1</sup>

Вода покрывает около 71% поверхности Земли, но только 1% от всего объема может быть использован для удовлетворения хозяйственных и пищевых нужд населения планеты. Однако надо учитывать, что и эта вода может не соответствовать требованиям гигиены в связи с присутствием в ней болезнетворных микроорганизмов. Согласно ВОЗ, доступ к безопасной питьевой воде относится к основным правам человека и составной частью эффективной политики в области охраны здоровья. С 70-х годов прошлого столетия проводятся многочисленные международные форумы и конференции по проблемам водоснабжения. Несмотря на это примерно половина населения развивающихся стран страдает от аллергических реакций, острых или хронических кожных и кишечных заболеваний. Известно по крайней мере шесть недугов, связанных с водоснабжением и санитарными условиями - диарея, аскаридоз, дракункулез, анкилостомы, шистосомоз и трахома. При отсутствии своевременного лечения эти заболевания могут значительно ухудшить состояние здоровья зараженного человека и даже привести к смерти. Особую опасность употребление загрязненной воды представляет для детей младшего возраста: каждый час около 400 детей в возрасте до 5 лет погибает от острой кишечной инфекции, которой они заразились через загрязненную воду [3].

Учитывая высокую опасность употребления сырой воды, возникла необходимость снизить риск заражения населения патогенными микроорганизмами и гельминтами. Надежным решением данной проблемы стало обеззараживание питьевой воды [4]. В процессе дезинфекции уничтожаются многие бактерии и паразиты, что способствует значительному снижению подверженности болезням, передаваемым через воду и пищевые продукты [5]. Надлежащая процедура очистки воды должна применяться как для поверхностных, так и для подземных вод.

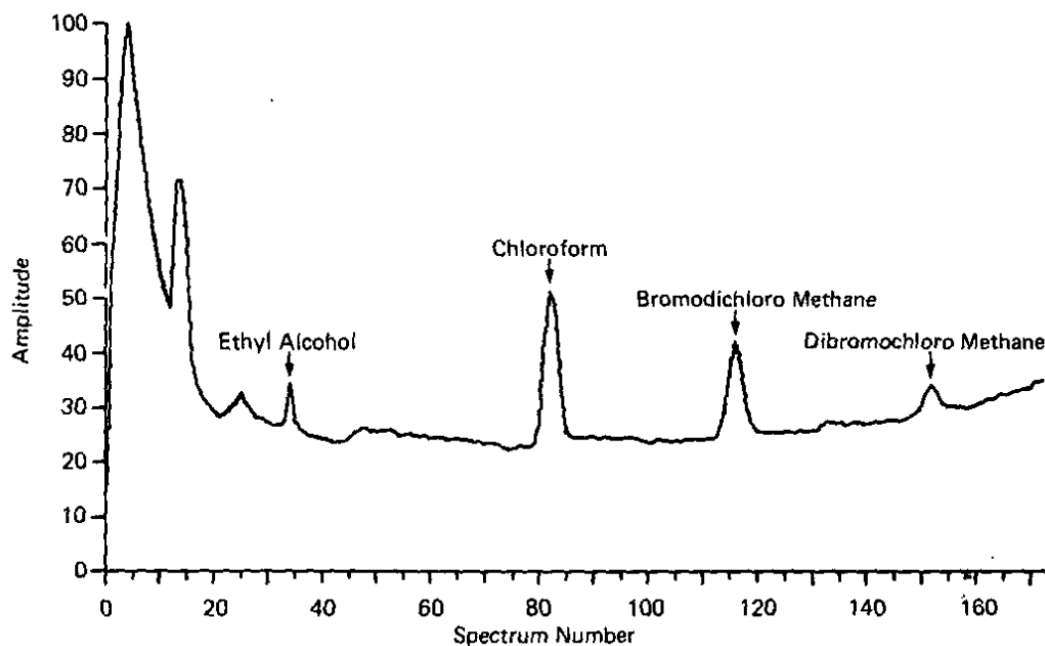
На сегодняшний день известно несколько способов дезинфекции, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Самым широко известным и распространенным методом очистки воды является хлорирование. За более чем 100 лет использования метода удалось сохранить сотни миллионов жизней. Многие годы исследователи отмечали исключительно положительное влияние хлорирования на

---

<sup>1</sup> При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующей публикации автора, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1) Детенчук Е.А., Лебедев А.Т. Трансформация органических соединений при обеззараживании питьевой воды // Аналитика. — 2020. — Т. 10. — № 6. — С. 454-462

здоровье населения. Тем не менее, в 1974 году вышли первые публикации, демонстрирующие присутствие в питьевой хлорированной воде хлороформа, а позже, ряда других хлорированных продуктов (рис.1) [6,7]. Как показали токсикологические исследования, все эти соединения опасны не только для людей, но и для животных. Далее число публикаций о недооцененном и потенциальном вреде хлорированной воды только возрастало [8].



**Рис. 1.** ГХ-МС хроматограмма обнаруженных в воде галогенсодержащих органических веществ в исследовании 1974 года Белларом и соавторами [9].

Химические соединения, образующиеся в результате обеззараживания, принято называть побочными продуктами дезинфекции (ППД). Наиболее хорошо изучено и официально регулируется лишь небольшое число ППД. Среди них галогенуксусные кислоты, тригалогенметаны, броматы, N-нитрозодиметиламин и т.д. Для этих веществ были установлены предельно допустимые концентрации (ПДК), изучены их гено- и цитотоксичность, а также канцерогенность [5,8,10–15]. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день известны более 700 [16,17] или 800 [18] ППД, причем ежегодно этот список пополняется новыми соединениями, которые удалось обнаружить современными методами исследования [19–24]. В частности, tandemная газовая хроматография – масс-спектрометрия (ГХ×ГХ/МС) недавно выявила 266 новых ППД при изучении хлорирования речной воды [25]. Принципиальным моментом остается тот факт, что более 50% общего органического хлора в питьевой воде входит в состав неидентифицированных соединений [26]. Можно предположить, что столь же

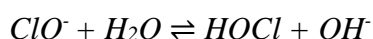
внушительное число ППД образуется при бромировании и йодировании воды, однако подавляющее большинство из них до сих пор малоизучено или неизвестно. Стоит отметить, что токсичность таких соединений значительно выше, чем у хлорированных аналогов. Токсичность растет в ряду Cl-ППД <<Br-ППД < I-ППД от хлор- к йод-производным [27,28]. Следует особо подчеркнуть, что азотсодержащие ППД, обычно, обладают значительно более высокой токсичностью, чем галогенированные производные углеводородов. Также известно, что галогенароматические ППД опаснее галогеналифатических [29].

Из опубликованных результатов эпидемиологических исследований ясно, что употребление некачественной питьевой воды негативно влияет на здоровье человека. В частности, возникновение репродуктивных патологий [30,31], а также риск развития рака мочевого пузыря [32–34] могут быть спровоцированы потреблением хлорированной питьевой воды. Важно отметить, что известные ППД не могут объяснить увеличения риска этих заболеваний. При этом для подавляющего большинства даже установленных, но нерегулируемых ППД токсикологические исследования еще не проводились.

В реакциях водного хлорирования на состав ППД в значительной степени влияет природа хлорирующих агентов. К примеру, благодаря равновесным реакциям с водой хлорная вода (молекулярный хлор) и гипохлорит натрия присутствуют в воде в виде смесей ионов и молекул. Первый представляет собой смесь молекулярного хлора, соляной и хлорноватистой кислот, а также их анионов.



Диссоциация и гидролиз гипохлорита натрия приводит к образованию хлорноватистой кислоты и гипохлорит-аниона.



Характерными для этих форм являются реакции окисления, замещения и присоединения [35].

Реакционные способности молекулярного хлора и хлорноватистой кислоты различны, что влияет на качественный и количественный состав продуктов водного хлорирования органических субстратов. Хлорноватистая кислота активнее хлорирует

ароматические субстраты. В то же время, молекулярный хлор является более сильным окислителем ( $E^{\circ}=1,36$  В отн. стандартного водородного электрода (СВЭ)), чем хлорноватистая кислота ( $E^{\circ}=1,28$  В отн. СВЭ при рН 7), поэтому для него характерны реакции окисления субстратов с деструкцией до низкомолекулярных продуктов хлорирования. По этой причине, применение молекулярного хлора может приводить к концентрациям регулируемых галогенметанов в десятки и даже сотни раз больше, чем в случае гипохлорита натрия [36].

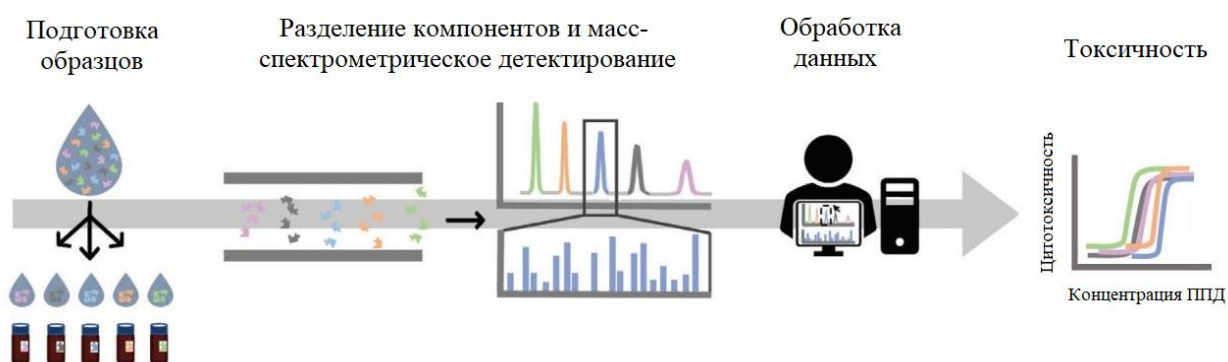
Хлор и гипохлорит натрия являются эффективными, а также стабильными и доступными реагентами для очистки воды. Однако, их использование сопровождается образованием токсичных галогенорганических соединений, прежде всего тригалометанов (ТГМ) и галогенуксусных кислот (ГУК), в результате чего необходим тщательный контроль за их концентрациями на станциях водоподготовки. Осуществление такого контроля требует соответствующего аналитического оборудования, поэтому очень часто определяют только концентрацию хлороформа, как главного компонента этой группы галогенорганических соединений. По полученным результатам судят о качестве воды. В марте 2021 года согласно СанПиН 2.1.3684-21 ПДК хлороформа в питьевой воде снизили с 0,2 мг/л до 0,06 мг/л. Ужесточение требований привело к переходу от хлора к гипохлориту на станциях водоочистки в ряде регионов, так как под действием гипохлорита образуется меньшее количество хлороформа. Этому переходу также способствует то, что он менее токсичен и более удобен для транспортировки.

Существуют и альтернативные агенты с "активным" хлором. Их использование позволяет значительно снизить количества образующегося хлороформа, ТГМ и ГУК. К таким агентам относятся дихлоризоциануровая и трихлоризоциануровая кислоты, диоксид хлора и хлорамин. Однако каждый из перечисленных агентов обладает рядом недостатков. Так, хлорамин увеличивает уровень канцерогенного N-диметилнитрозамина, а также вызывает вымывание свинца из металлических труб водных коммуникаций. Диоксид хлора, действующий, прежде всего, как окислитель, не приводит к образованию значительных количеств хлорорганических соединений, однако для него характерны высокие уровни регулируемых неорганических бромидов, броматов, хлоратов, хлоритов). Главным недостатком использования изоциануровых кислот является их высокая стоимость, что делает их применение для обработки больших объемов воды нецелесообразным.

Существуют методы очистки воды, которые позволяют полностью избежать образования хлорорганических ППД. К ним относятся, в частности, озонирование и УФ-облучение. Оба метода эффективно дезинфицируют воду, но не позволяют сохранять ее обеззараженной в течение длительного времени после обработки. Озон плохо растворим в воде, нестабилен и имеет высокую стоимость. Озонирование и УФ-облучение могут успешно применяться для дезинфекции воды, в небольших населенных пунктах или на индивидуальных участках. В крупных городах, где вода поставляется потребителям через протяженные водопроводные сети, ее все равно необходимо дополнительно хлорировать, чтобы избежать размножения болезнетворных бактерий непосредственно в трубах.

Еще один метод дезинфекции, позволяющий избежать образования хлорорганических соединений – использование органических надкислот ( $\text{RCOOOH}$ ). Будучи сильными окисляющими агентами, способными разлагаться с выделением кислоты и кислорода, они высокоэффективны для уничтожения микроорганизмов. Главным недостатком их использования на сегодняшний день является в тысячи раз более высокая стоимость, по сравнению с обычными хлорирующими агентами.

Хроматомасс-спектрометрия на сегодняшний день, безусловно, является самым чувствительным, надежным и информативным методом целевого и нецелевого анализа и контроля ППД. По этой причине масс-спектрометры в комбинации с газовыми или жидкостными хроматографами активно используются при изучении процессов дезинфекции питьевой воды и воды бассейнов. Основные масс-спектрометрические подходы для установления новых, токсикологически значимых ППД представлены в работе [37] (Рис.2).



**Рис. 2.** Идентификация ППД, имеющих потенциальную токсикологическую значимость с использованием методов хроматомасс-спектрометрии [37].

### 1.1. Трансформация гуминовых веществ и их фрагментов

Даже в самой чистой природной воде при её подготовке образуются побочные продукты дезинфекции. Откуда же берётся углерод для их образования? Самым распространенными природными полимерами на Земле считаются гуминовые вещества. Их генезис связан с разложением биологических остатков в результате метаболических природных процессов [38]. Ещё в 1970 году Клейнхемпелем была предложена условная формула гуминового вещества (рис.3) [39]. Она включает самые разнообразные фрагменты: лигниновые остатки, жиры, сахара, пептиды, алифатические фрагменты, катионы металлов и т.д. Сложность состава гуминовых веществ превосходит даже нефть.

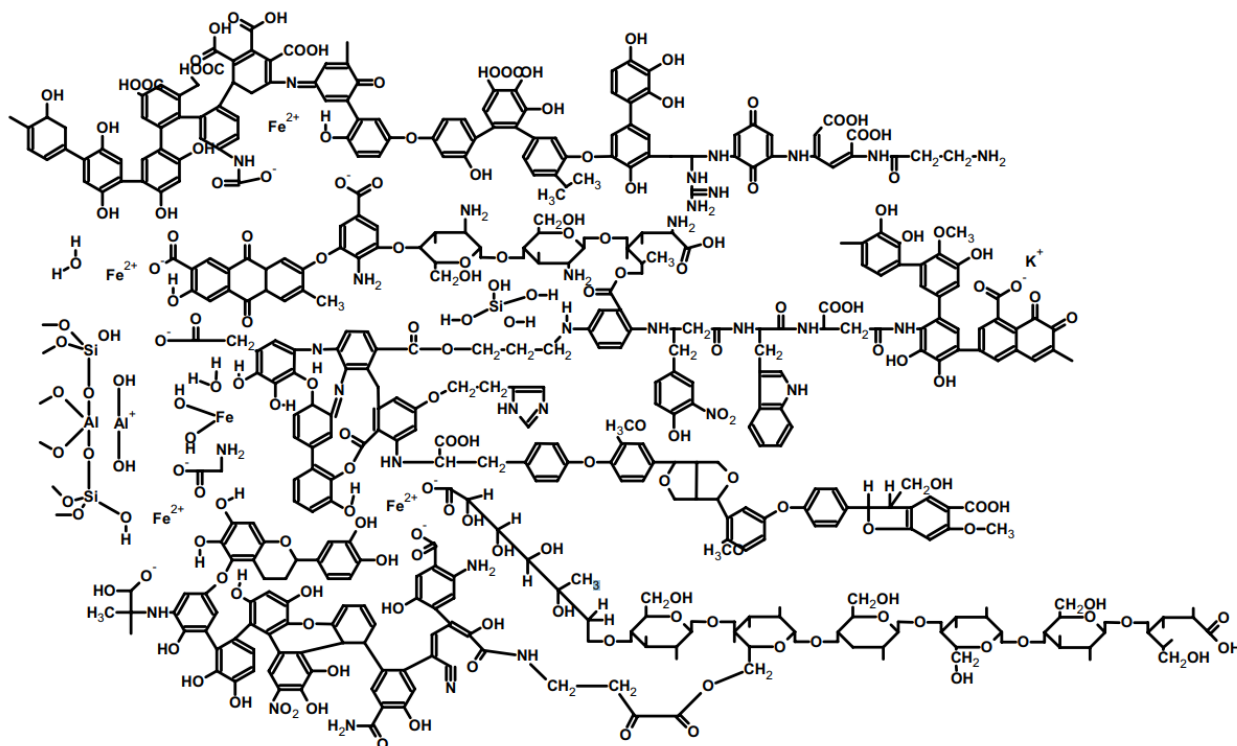
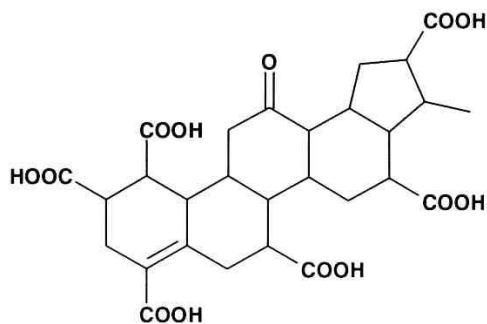


Рис. 3. Формула природного гуминового вещества, предложенная Клейнхемпелем [39].

Хеткорн и др. методами ЯМР и масс-спектрометрии с преобразованием Фурье установили (Рис. 4) наиболее распространенный фрагмент в гуминовом веществе [38]. В этом фрагменте 13 стереоцентров, следовательно он может иметь  $2^{13}$  диастереомеров. Допустив перестановку заместителей, число возможных изомеров возрастает еще на порядки.



**Рис. 4.** Наиболее распространенный фрагмент гуминового вещества [38]

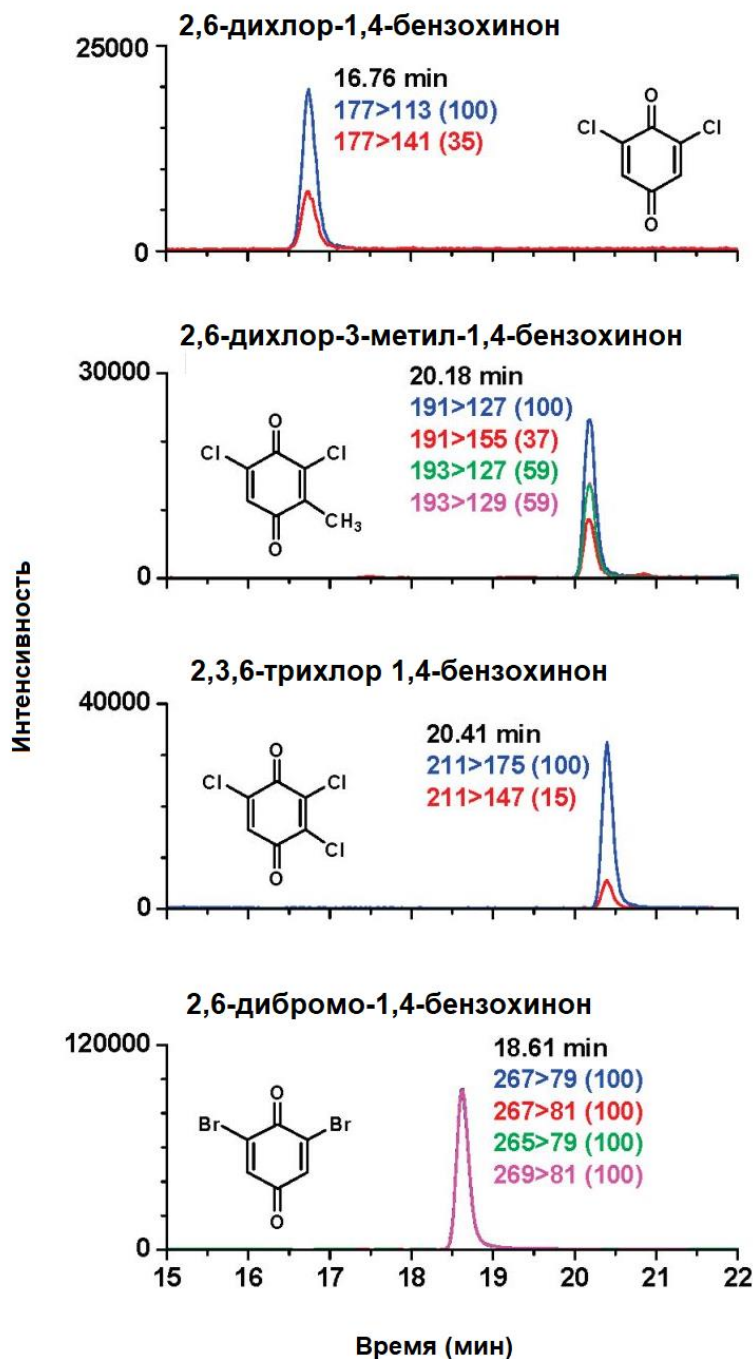
В любой даже самой чистой природной воде присутствуют гуминовые вещества. При воздействии на них дезинфицирующих агентов происходят химические реакции, предсказать всю гамму продуктов которых крайне затруднительно. Большинство первично образующихся веществ вступают в дальнейшие последовательные реакции и в результате цепочки превращений происходит образование ППД [40]. Стоит отметить, что первичные ППД практически не изучены. Это сложные молекулы самого разнообразного состава со структурами, зависящими от строения исходной природной молекулы.

Несколько новых классов ППД было выявлено в 2006 году. К ним относятся галонитрилы, N-галоамины галоамиды, нитрозамины и нитрозамиды, а также галохиноны и галоциклопентеновые кислоты. Исследование включало в себя моделирование реакций структурных фрагментов природных органических веществ с дезинфицирующими агентами с последующим количественным анализом зависимости структура-токсичность [41]. Следует отметить, что отдельные соединения этих классов, за исключением галохинонов, детектировались в питьевой воде ранее и уже рассматривались как ППД. Образование галохинонов при хлорировании воды было доказано методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием целевых аналитов 2,6-дихлор-1,4-бензохинона, 2,6-дибром-1,4-бензохинона, 2,6-дихлор-3-метил-1,4-бензохинона и 2,3,6-трихлор-1,4-бензохинона (Рис.5) [42]. Все эти четыре соединения были обнаружены в воде, которую подвергли хлорированию. Позже была подтверждена их токсичность и канцерогенность [19].

Основную роль в реакциях водного хлорирования играют процессы окисления. Поэтому органические кислоты оказываются одним из наиболее представительных классов ППД. Наряду с регулируемые галогенуксусными кислотами, к этой группе относятся карбоновые кислоты с длиной цепи от 3 до 9 атомов углерода [26]. Так, к числу ППД была добавлена 3,3-дихлорпропановая кислота. Вне зависимости от типа вод и

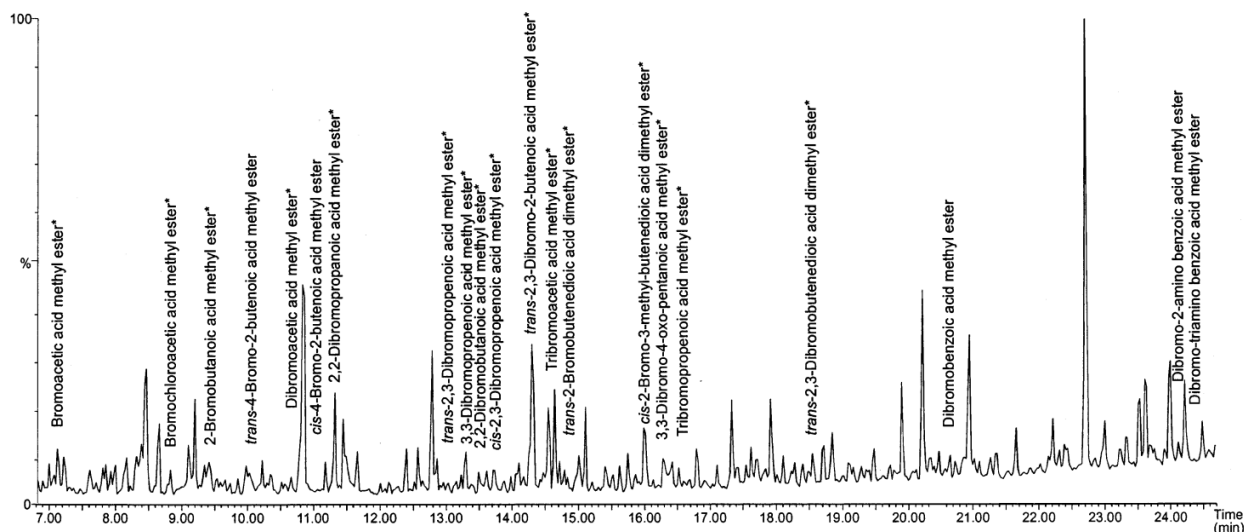


способа дезинфекции она была обнаружена во всех образцах [26]. Прочие обнаруженные кислоты содержали именно от 3 до 9 атомов углерода, но наиболее часто встречались молекулы с 3-4 углеродными атомами, в том числе с дополнительными функциональными группами – двойные связи C=C или вторая карбоксильная группа.



**Рис. 5.** Масс-хроматограммы четырех галохинонов, полученные в условиях оптимизированного градиентного ЖХ-разделения и МС-детектирования.

Хлорирование воды с повышенным содержанием неорганических бромидов приводит к появлению среди ППД значительного количества бромированных кислот. В частности, эти кислоты регулярно детектируются в питьевых водах Израиля при использовании практически любых хлорирующих агентов (Рис.6) [43].



**Рис. 6.** ГХ/МС хроматограмма обработанной хлором питьевой воды с идентифицированными бромсодержащими кислотами. ППД, обозначенные звездочкой, были подтверждены с помощью стандартов [43].

Среди ППД стоит упомянуть 3,3-дибром-4-оксопентановую, 3-бром-3-хлор-4-оксопентановую и 3,3-дихлор-4-оксопентановую кислоты, обнаруженные в питьевой воде в Израиле [43]. Ранее [44] 2,3-дихлор-4-оксопентановую и трихлор-4-оксопентановую кислоты обнаружили при лабораторном хлорировании гуминовых веществ. В этих же водах впервые обнаружили йодированные кислоты: йодуксусную, бромйодуксусную, (*E*)- и (*Z*)-3-бром-3-йодпропеновые и (*E*)-2-йод-3-метилбутендиовую [44].

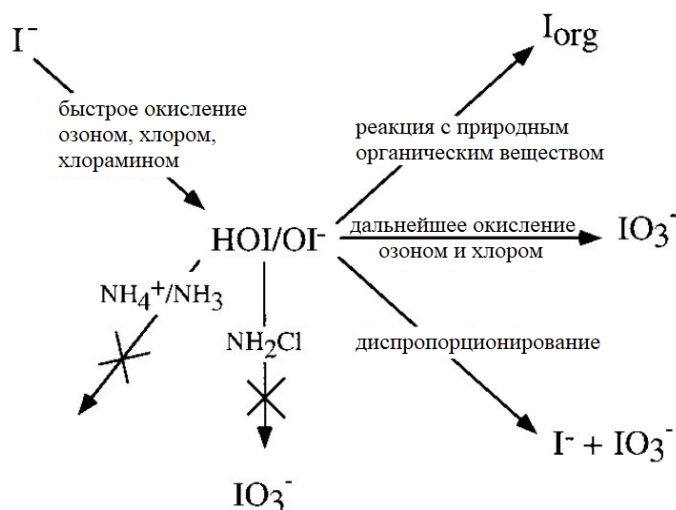
В работе [26] наряду с обычными ППД были обнаружены галогенкетоны (три- и тетрагалогенпропаноны), галогеннитрометаны (хлорпикрин и бромпикрин), галогенальдегиды (дихлорацетальдегид, йодбутаналь и 4-хлорбут-2-еналь), галогенированные фураноны, галогенацетамиды и галогенацетонитрилы.

Важным результатом последних лет стало установление значительного числа бромированных и йодированных первичных продуктов водного хлорирования. Источником атомов йода и брома обычно является природная вода. Концентрация бромид-анионов в пресной воде обычно составляет 0,1–1,0 мг/л, но в некоторых регионах может быть выше. В Израиле концентрация бромид-анионов в пресной воде

может достигать до 2 мг/л, а в Австралии – до 4,13 мг/л [19]. Еще выше их концентрация может быть в опресненной морской воде, поэтому к ее дезинфекции стоит подходить с особой осторожностью [45]. Повышение уровня йод- и бромсодержащих продуктов происходит также из-за геогенных бромидов и йодидов при попадании в поверхностные воды сточных вод в местах добычи нефти и газа [46].

Бромноватистая кислота ( $\text{HOBr}$ ), которую называют «активным» бромом, образуется при окислении бромидов «активным» хлором [47–49]. Она активно бромует органические соединения. Бромноватистая кислота существенно более реакционноспособна при взаимодействии с растворенным природным веществом, чем хлорноватистая кислота [49–51]. Например, в работе [51] показано, что скорость водного бромирования природного органического вещества на пять порядков выше, чем скорость хлорирования. Следовательно, на первой стадии хлорирования воды весь «активный» бром успевает прореагировать с гуминовым веществом с образованием бромированных соединений с большой молекулярной массой. Фактически, это первичные продукты галогенирования природного вещества. Только после этого реагирует хлор. Так как в реакционной смеси содержание хлора значительно выше, а его окислительная способность существенно выше, хлор не только легко внедряется в структуру субстрата, но и разрывает углерод-углеродные связи. По мере протекания водного хлорирования уменьшается размер молекул и возрастает содержание в них хлора. Это подтверждают многолетние наблюдения водоканала Уфы [52]: в составе полуволетучих ППД (с 4-6 атомов углерода) брома больше хлора, в то время как в летучих ППД доля хлора существенно выше. Также установлено, что в условиях водного хлорирования или хлораминирования легко протекает замещение брома хлором в ароматических субстратах по механизму электрофильного ароматического ипсо-замещения [53,54].

Йодид-анион очень легко окисляется «активным» хлором (Рис.7), который всегда присутствует в природной воде. Основным продуктом окисления является нереакционноспособный йодат-анион  $\text{IO}_3^-$ . Однако, гипойодид, образующийся в качестве интермедиата окисления, может реагировать с органическими субстратами. Кроме того он катализирует хлорирование ароматических субстратов [55].



**Рис. 7.** Возможные пути превращения йодид-аниона в процессах окислительной очистки питьевой воды [55].

Показано, что образование йодорганических соединений может происходить в процессе водоподготовки при определенных условиях. Условия образования йодированных ППД, подробно изучены в работе [56]. Авторы предложили механизмы их образования в условиях дезинфекции и последующей подачи питьевой воды по распределительным системам. Рассмотрены как неорганические, так и органические источники йода, а также кинетика окисления йодидов. В работе [57] было показано, что йодирование органических субстратов (например, резорцина) может происходить в присутствии неорганических йодидов и трихлорида железа, который часто используется в качестве коагулянта при водоподготовке.

Бромиды также окисляются до неактивных бромат-ионов  $BrO_3^-$ . Броматы, как и йодаты, обладают высокой токсичностью и во всем мире их содержание в воде контролируется [58,59]. Поскольку используемые хлорирующие агенты относятся к техническим продуктам и обладают соответствующей чистотой, уже в них могут быть высокие концентрации брома. Например, на уфимском водоканале использовался хлорирующий агент с содержанием брома в три раза больше, чем непосредственно в водозаборе [52].

Чай – второй по употреблению безалкогольный напиток во всем мире после питьевой воды. Он содержит в своем составе разнообразные химические соединения, которые могут реагировать с хлором из водопроводной воды при заваривании. Продукты таких реакций были изучены в работе [60]. Авторы исследовали зеленый чай Twinings, чай Earl Grey и чай Lipton. Для заваривания использовали водопроводную воду или ее

имитацию – наночистую воду с хлором. В результате в образцах было обнаружено 60 регулируемых и приоритетных ППД. Стоит отметить, что во многих случаях уровни ППД в чае были ниже, чем в воде изпод крана. Это связано с процессами улетучивания и сорбции на чайных листьях. Авторы отмечают, что 88% продуктов от общего количества ППД в чае уже находились в водопроводной воде, а 12% образовались в результате взаимодействия остаточного хлора с соединениями чая. Общее количество галогенов в составе органических соединений в чае по сравнению с водопроводной водой практически удвоилось, однако 95% галогенированных ППД идентифицировать не удалось, за исключением хлороформа, дихлоруксусной и трихлоруксусной кислот. Предположительно, значительную часть могут составлять продукты хлорирования полифенолов, которые содержатся в чайных листьях. В пользу этой гипотезы говорит идентификация 15 галоароматических ППД с использованием газовой хроматографии – масс-спектрометрии высокого разрешения.

С развитием промышленности все чаще в природных образцах обнаруживаются так называемые антропогенные соединения. Эти вещества также могут подвергаться водному хлорированию и их список становится все шире с каждым годом. Более 204 миллионов веществ было зарегистрировано в системе CAS к сентябрю 2023 года [61]. Помимо загрязнения сливными водами промышленных предприятий, тысячи органических соединений попадают в водоемы вместе с осадками [62–68]. Под действием солнечного света, контакта с микроорганизмами или окислителями они трансформируются, причем образующиеся соединения могут быть токсичнее исходных [69]. Поскольку некоторые антропогенные загрязняющие вещества уже удалось идентифицировать или, по крайней мере, получить представление об их структуре, установление структур продуктов трансформации этих веществ в реакции водного хлорирования является значительно более простой задачей, чем установление продуктов этой реакции для природных соединений с неизвестным составом.

Таким образом, по мнению авторов [70] следующие направления исследований водного хлорирования можно считать наиболее важными.

1. Обнаружение новых ППД, изучение кинетики, добавок и условий реакции в процессе водного хлорирования/бромирования гуминовых веществ.

2. Обнаружение новых ППД, изучение кинетики реакций, влияния добавок и условий реакции в случае моделирования процессов водного хлорирования/бромирования известных структурных фрагментов гуминовых веществ.

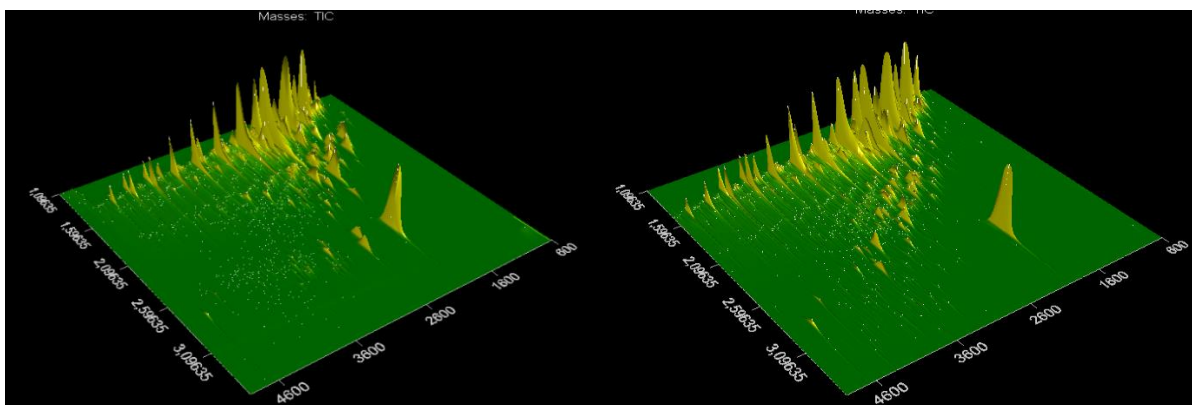
3. Обнаружение новых ППД, изучение путей их трансформации, исследование кинетики, влияния добавок и условий реакции в процессе водного хлорирования/бромирования конкретных органических соединений, часто оказывающихся в воде водозаборов.

4. Изучение механизмов протекания реакций водного хлорирования/бромирования органических соединений в зависимости от их структуры, наличия тех или иных функциональных групп.

5. Изучение возможности сокращения разнообразия и уровней ППД (в первую очередь регулируемых) при изменении условий процесса хлорирования/бромирования.

## **1.2. Трансформация углеводов**

Наиболее часто в воде на станциях водоподготовки с водозабором обнаруживают нефтяные углеводороды. Они попадают в природные водоемы с осадками, а также в результате сбросов предприятий, разливов топлива и т.д. Основными соединениями в этом случае являются алканы, нафтены, алкилбензолы и полициклические ароматические углеводороды, включая алкилированные. В работе [71] авторы описывают эксперимент по хлорированию легкого дизеля в лабораторных условиях. Условия хлорирования в точности воспроизводили процедуру, применяющуюся на Рублевской станции г. Москвы. Для анализа использовали метод ГХ×ГХ/МС. Двумерная газовая хроматография позволяет разделять накладывающиеся друг на друга масс-спектры компонентов, и, таким образом, анализировать крайне сложные смеси органических соединений [72]. Трехмерные хроматограммы образцов воды до и после хлорирования по полному ионному току представлены на рис.8. Интенсивность пиков насыщенных углеводородов (алканы и нафтены) не изменилась после проведения реакции, то есть эти вещества не прореагировали в условиях эксперимента. Можно отметить появление большого количества пиков, относящихся к хлорированным алкилбензолам и закономерное уменьшение интенсивности пиков исходных алкилбензолов. Пики исходных алкилнафталинов исчезли полностью. В результате реакции водного хлорирования они трансформировались в моно-тетра- хлорированные продукты.

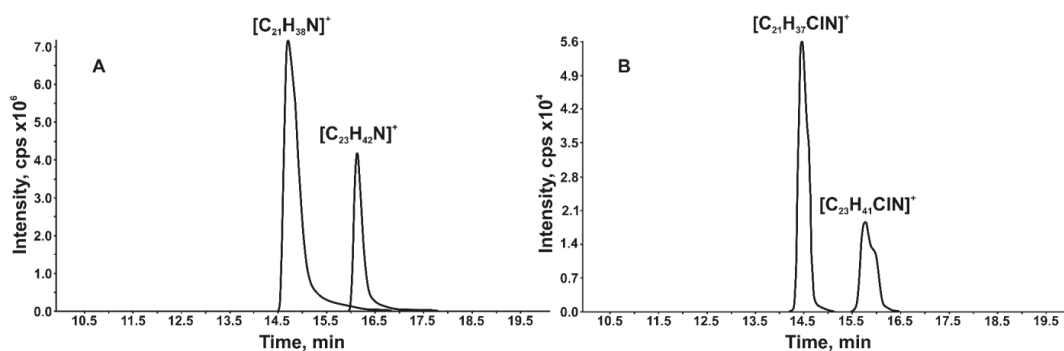


**Рис. 8.** Трехмерные хроматограммы образцов по полному ионному току легкого дизельного топлива до (слева) и после (справа) водного хлорирования

Этот эксперимент выглядит исчерпывающим для изучения водного хлорирования углеводородов, однако позднее было обнаружено, что радикальные реакции также могут протекать в подобных условиях. Именно по радикальному механизму идет хлорирование пиридина [73].

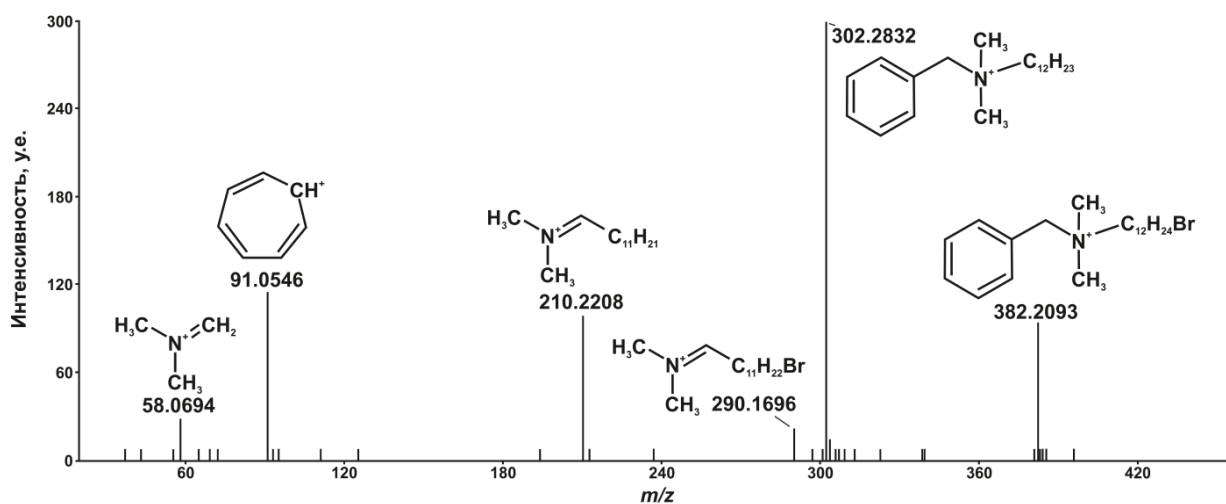
Одним из часто встречающихся антропогенных загрязняющих веществ является хлорид бензалкония (БА). Это четвертичные катионы алкилбензилдиметиламмония, отличающиеся длиной алкильной цепи с 8-18 атомами углерода. Хлориды БА часто добавляются в косметические средства, средства личной гигиены и фармацевтические препараты, поскольку они обладают антибактериальным, антигрибковым, противовирусным действием [74]. Это соединение также может непосредственно использоваться для дезинфекции воды. Более того, Недавно показано, что БА подавляет SARS-CoV-2 в сточных водах [75,76], а также предотвращает развитие микроводорослей, благодаря чему активно применяется в качестве альгицида в бассейнах [77]. Несмотря на насыщенную структуру, БА подвергается ряду превращений в ходе дезинфекции сточной и водопроводной воды [78,79].

Определить потенциальные продукты хлорирования БА можно с использованием целевого поиска по ионам  $[C_{21}H_{37}ClN]^+$  и  $[C_{23}H_{41}ClN]^+$ . Такой подход был применен к образцам воды, отобраным из плавательного бассейна г. Архангельска. Было выявлено, что содержание продуктов хлорирования БА в этой воде составляло около 1% от содержания исходных БА (Рис.9) [23].



**Рис. 9.** ВЭЖХ-ЭРИ(+) масс-хроматограммы высокого разрешения воды бассейна по характеристическим ионам  $[C_{21}H_{37}ClN]^+$  и  $[C_{23}H_{41}ClN]^+$  (А) и их монохлорированных производных (В) [23].

В результате лабораторных экспериментов по водному хлорированию и бромированию БА обнаружено, что в ходе реакции образуются моно- и полигалогенированные, а также кислородсодержащие продукты [23,24]. Интересно отметить, что галогенирование происходит исключительно по алкильной цепи по механизму радикального замещения. Это подтверждается методами тандемной масс-спектрометрии с выбором в качестве ионов-предшественников протонированных молекул галогенпроизводных (Рис.10). Большое количество изомерных продуктов обусловлено равноценными положениями атомов углерода в алифатической цепи. При этом времена удерживания этих изомеров очень близки, что приводит к наложению их пиков друг на друга.



**Рис. 10.** Спектр диссоциации, активированной соударениями монобром-производного БА-15 ( $m/z$  382.2093) [24].

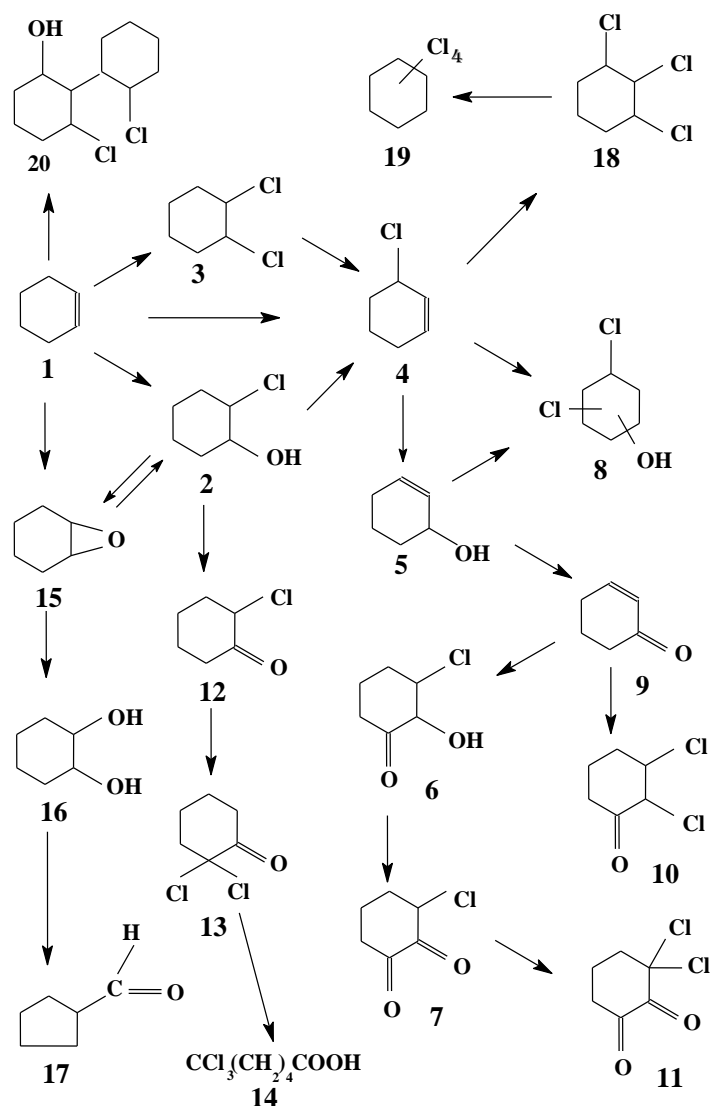


Галогенирование БА проходит без света, но достаточно медленно. На свету скорость реакции увеличивается, особенно при бромировании. В результате на первой стадии образуются галогенпроизводные БА, которые могут претерпевать дальнейшие превращения. В ходе реакций нуклеофильного замещения и окисления они могут трансформироваться в гидроксил- и кетопроизводные. Таким образом в результате водного хлорирования БА образуется большое количество полувolatile полигалогенированных соединений, легко регистрируемых методом ГХ/МС [23,24].

### **1.3. Трансформация олефинов и других соединений с кратной С=С связью**

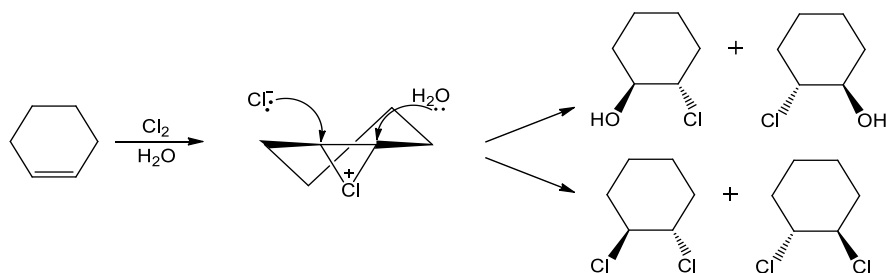
Среди природных и антропогенных загрязняющих веществ достаточно много соединений с кратной С=С связью. К ним можно отнести, например, микроцистины, иононы,  $\beta$ -циклоцитраль и т.д. [80–83]. Реакции двойной связи в условиях водного хлорирования подробно изучены на примере циклогексена (рис.11) [36]. Методом ГХ/МС авторам удалось идентифицировать более 20 продуктов, включая полигалогенированные соединения.

Основным продуктом реакции оказался 2-хлорциклогексанол. Его концентрация была на 1-2 порядка выше, чем концентрация теоретически ожидаемого продукта этой реакции – 1,2-дихлорциклогексана (Табл.1). Такая разница в концентрациях была зафиксирована для всех соотношений субстрат/активный хлор и объясняется она преимущественным протеканием реакции сопряженного присоединения.



**Рис. 11.** Продукты реакции водного хлорирования циклогексена [36].

Поскольку реакция проводится в водной среде, на второй стадии хлорониевый катион раскрывается под действием молекулы воды, а не анионом хлора (Рис. 12).



**Рис. 12.** Вторая стадия реакции водного хлорирования циклогексена.

Вместе с тем среди продуктов обнаружены хлорпроизводные циклогексанона, циклогександиона и гидроксциклогексанона. Для объяснения возникновения последующих поколений продуктов превращения, в первую очередь полихлорированных соединений, ключевой стадией является образование

хлорциклогексена. Его образование из первичных продуктов присоединения происходит в результате аллильного хлорирования или элиминирования молекулы  $H_2O$  из первичного хлорциклогексанола. Достояна внимания также существенная зависимость количества хлороформа от природы хлорирующего агента (гипохлорит или хлор). Результаты, полученные авторами [36], убедительно демонстрируют эффективность применения гипохлорита натрия для снижения образования этого экотоксиканта (Таблица 1).

**Таблица 1.** Концентрации ряда продуктов водного хлорирования циклогексена гипохлоритом натрия и хлорной водой и при разных отношениях субстрат/активный хлор [36].

Вещество	Молярное соотношение Cl/циклогексен (концентрация активного хлора, г/л)									
	1:1 (0.028)		2:1 (0.056)		10:1 (0.28)		20:1 (0.56)		50:1 (1.40)	
	NaOCl	Cl <sub>2</sub>	NaOCl	Cl <sub>2</sub>	NaOCl	Cl <sub>2</sub>	NaOCl	Cl <sub>2</sub>	NaOCl	Cl <sub>2</sub>
Циклогексен	1311	-	9.3	-	4.5	-	1.0	-	0.9	-
2-Хлорциклогексанол	28500	24500	29500	29800	37300	35000	13500	39000	8000	20900
1,2-Дихлорциклогексан	9.2	44	88	32	137	697	94	815	220	2080
3-Хлорциклогексен	9.7	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлороформ	19	172	24	334	19	763	24	2200	63	1900
Бромдихлорметан	1.5	2.5	1.2	2.5	1.1	3.0	1.0	2.7	1.3	52.5

Методами ВЭЖХ-МСВР был проведен нецелевой анализ питьевой воды в Архангельске [84]. Авторам удалось предложить структуры ряда новых галогенированных соединений, которые не принадлежали к известным классам ППД. Высокое разрешение масс-спектров позволило установить элементные составы новых молекул:  $C_nH_{2n}NO_2X$ ,  $C_nH_{2n-2}NO_2X$  и  $C_nH_{2n-1}NOX_2$  ( $X = Cl, Br; n = 16, 18, 22$ ). Следует отметить, что для каждого из этих соединений было детектировано два или 4 изомера с близкими интенсивностями и временами выхода. Результаты тандемной масс-спектрометрии позволили сделать предположение, что речь идет о ненасыщенных амидах жирных кислот, прореагировавших с активным хлором в процессе дезинфекции [70,84].

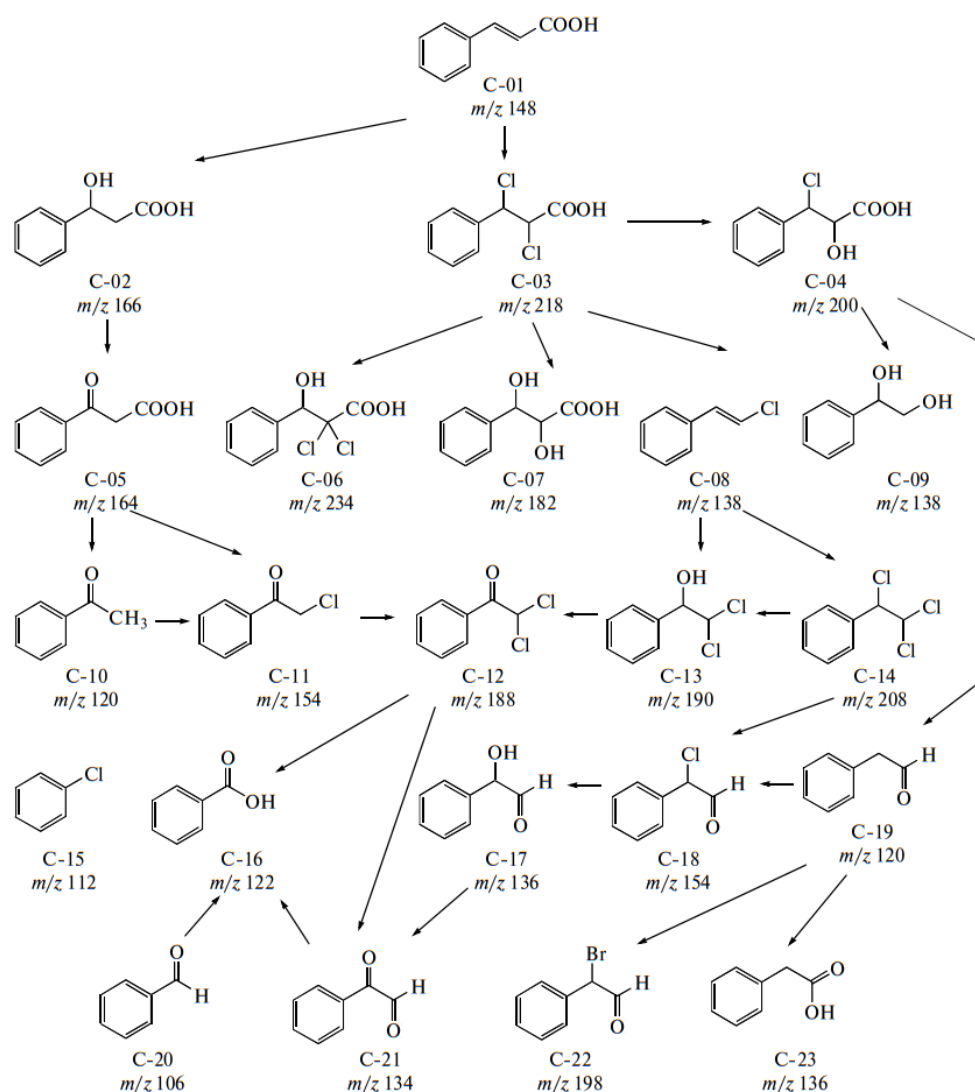
Для проверки этой гипотезы, в лаборатории провели водное хлорирование модельного олеаида под действием хлора и гипохлорита. Анализ реакционной смеси

показал наличие двух изомерных хлоргидринов, образующиеся в результате сопряженного присоединения. Заместители при двойной связи с точки зрения электронных эффектов на направление сопряженного присоединения к хлорониевому иону практически неразличимы, поскольку карбоксамидная группа удалена по алифатической цепи. В результате этого присоединение нерегиселективно, что и приводит к равным интенсивностям пиков на хроматограммах. В реакционной смеси кроме этих мажорных продуктов также обнаружены бромпроизводные соответствующего амида, что можно объяснить наличием примесей брома в реагентах, о которых упоминалось ранее [84].

Высокая реакционная способность двойной связи в реакциях водного хлорирования продемонстрирована и в экспериментах с более сложными органическими соединениями. Для изучения кинетики и механизма водного хлорирования и бромирования авторы работы [85] выбрали двенадцать модельных соединений с C=C связью, включая (*E,E*)-гексадиен-2,4-ол-1, сорбиновую кислоту, (*E,E*)-гексадиен-2,4-аль и ряд производных коричной кислоты. Однако среди продуктов хлорирования удалось идентифицировать только хлорстирол и изомерные 2-хлор-3-фенил-3-гидрокси- и 2-гидрокси-3-фенил-3-хлор-пропионовые кислоты в качестве продуктов присоединения HOCl по двойной связи коричной кислоты. Хлорстирол, предположительно, образуется в результате хлордекарбоксилирования. По реакционной способности дезинфицирующие агенты в отношении выбранных олефинов образуют ряд: HOCl < NOBr < Br<sub>2</sub>O < Cl<sub>2</sub>O ≈ Cl<sub>2</sub>. Введение электронодонных заместителей в коричную кислоту ускоряет реакцию в 3-100 раз, а введение электроноакцепторных заместителей замедляет в 3-10<sup>4</sup> раз, что свидетельствует о скорости лимитирующей стадии присоединения электрофильной частицы к двойной C=C связи.

Реакции коричной кислоты (Рис. 13) в условиях водного хлорирования подробно изучены в работах [86,87]. Присоединение по двойной связи шло очень активно, а в соотношении кислота/активный хлор 1/5 и более оставалось не более 1 % исходного вещества. Продукты первичного хлорирования активно реагируют дальше, в результате чего из них удалось зарегистрировать только 2,2-дихлор-3-гидрокси-3-фенилпропионовую кислоту. Например, хлорстирол является основным продуктом при небольших отношениях субстрат/активный хлор. Он образуется в результате хлордекарбоксилирования, механизм которого описан в работе [88] на примере α,β-дибромзамещенных карбоновых кислот. Хлорстирол может далее взаимодействовать с HOCl, и образующийся 1-гидрокси-2,2-дихлорэтилбензол оказывается доминирующим

компонентом реакционной смеси при больших отношениях кислота/активный хлор. На его долю может приходиться более 50% общего органического хлора. Полное окисление алифатической части коричной кислоты приводит к образованию бензойной кислоты. Важно подчеркнуть, что продуктов замещения в ароматическом кольце обнаружено не было, т.е. реакция по двойной связи в этом случае полностью подавляет ароматическое электрофильное замещение. При использовании в качестве агента хлорной воды увеличивается степень конверсии и ассортимент продуктов, причем одним из мажорных компонентов становится хлороформ. В работе [86] авторы предположили, что при водном хлорировании коричной кислоты могут протекать и радикальные реакции, приводящие к образованию хлорбензола, бензальдегида и 2-фенилуксусной кислоты.

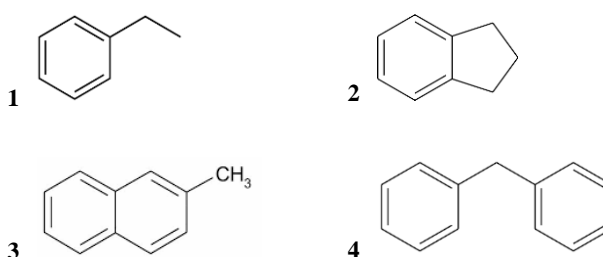


**Рис. 13.** Превращения коричной кислоты в водной среде под действием хлора и гипохлорита натрия. Значения  $m/z$  относятся к обнаруженным молекулярным ионам [86].

#### 1.4. Трансформация ароматических соединений

Неактивированные ароматические углеводороды в условиях водного хлорирования и бромирования ведут себя достаточно инертно. В работе [89] детально исследовали кинетику процессов окисления и электрофильного ароматического замещения с учетом соответствующих продуктов реакции. Все продукты реакции были идентифицированы по масс-спектрам, а затем результаты были подтверждены синтезом и анализом более сорока хлор-, бром- и кислородсодержащих соединений. Показано, что  $\text{HOBr}$  является существенно более активным электрофилом и более сильным окислителем, чем  $\text{HOCl}$ : константы скорости реакции второго порядка по механизму электрофильного замещения и окисления через одноэлектронный перенос в  $10^2$ – $10^3$  раз больше. К сожалению, авторы не смогли однозначно объяснить зависимость структура-активность для ПАУ в реакциях замещения и окисления в водном хлорировании/бромировании. Например, антрацен активно окисляется до антрахинона, а пирен легко вступает в реакции электрофильного замещения; бензопирен бромруется существенно быстрее, чем нафталин или фенантрен. Несомненно, для выявления наблюдаемых закономерностей необходимы дополнительные исследования.

Даже слабые донорные заместители в ароматическом кольце могут сильно повлиять на скорость реакции. При водном хлорировании этилбензола (**1**) (Рис.14) химическим превращениям подвергаются и ароматическое кольцо, и алкильная группа [71]. В условиях эксперимента степень превращения составила 10 %. Продукты превращения были идентичны для гипохлорита натрия и хлорной воды, хотя концентрации общих продуктов различались.



**Рис. 14.** Структуры изученных субстратов[71,90,91].

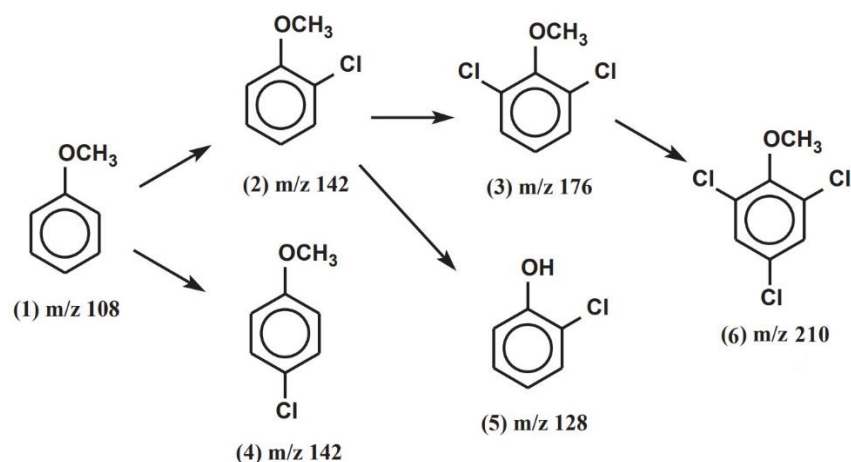
Хлорная вода активирует окисление с образованием ацетофенона и 1-фенилэтанола. Гипохлорит натрия, напротив, способствует увеличению выхода продуктов электрофильного ароматического замещения: *орто*- и *пара*-хлорэтилбензолов. Похожие закономерности наблюдали для индана (**2**) (Рис.14). В

случае гипохлорита натрия быстрее протекают реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце, а хлорная вода быстрее окисляет насыщенный цикла до соответствующего спирта и кетона [71].

В реакции с хлорной водой конверсия 2-метилнафталина (**3**) (Рис.14) при эквимолярном соотношении субстрат/активный хлор составила 50 %. В случае гипохлорита натрия она возросла до 65 %. При различных концентрациях хлорирующего агента установлено более 60 хлорпроизводных [90]. Исключая основное направление, связанное с *орто*-замещением в активированном кольце, большинство продуктов реакции хиноидные структуры и были связаны с характерным для диенов 1,2- или 1,4-присоединением [71]. Важно, что эти процессы затрагивают оба кольца, в результате чего образуются полихлорированные продукты, включающие в себя до 6 атомов хлора. Образование фталевого ангидрида и его замещенных аналогов происходит при разрушении ароматического кольца.

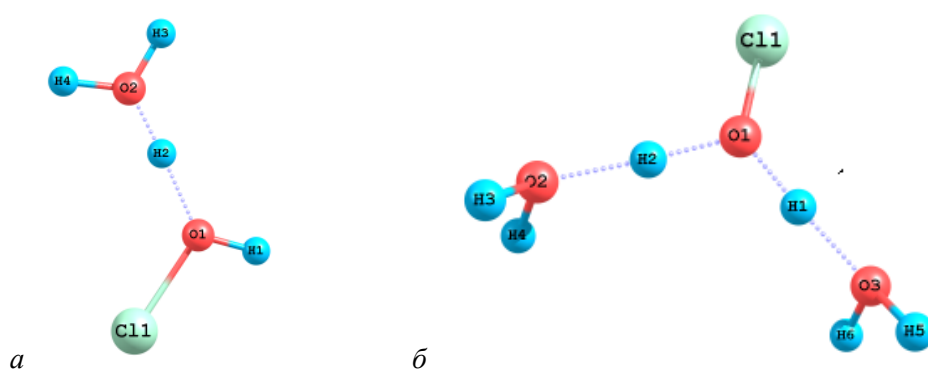
В дифенилметане (**4**) (Рис.14) [91] высокую реакционную способность демонстрируют и бензольные кольца, и метиленовая группа. В результате реакции кроме полихлорфенильных производных дифенилметана образовывались 1-хлор- и 1,1-дихлор-дифенилметаны и продукты их гидролиза: бензофенон и дифенилметанол. Для этих четырех веществ были также детектированы хлорированные по ароматическим кольцам производные. Обнаруженные моноароматические соединения, например, хлорбензол и бензальдегид, вероятно, образуются при расщеплении в результате ипсо-замещения бензильной группы. Под действием больших количеств хлора образовывались полихлорированные продукты с разрушенным бензольным кольцом, вплоть до хлороформа [91].

Сильные мезомерные доноры, такие как метоксигруппа, существенно активируют субстрат, что приводит к высоким уровням конверсии. Так, анизол (Рис.15) даже при небольшой дозе хлора с высокой конверсией хлорируется в пара- и орто-положения. Введение хлора недостаточно снижает активность, поэтому реакция идет дальше с образованием дихлор- и трихлорпроизводных. Максимальная скорость реакции и степень конверсии требуют низких pH [90]. Разумно было предположить, что основным хлорирующим агентом в кислой среде является протонированная хлорноватистая кислота [70,92]. Для проверки этой гипотезы были сделаны квантово-химические расчеты и вычислен тепловой эффект реакции  $\text{HOCl}$  с ионом гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$  методом DFT на уровне B3LYP/6-31(d)+G, а также полуэмпирическими методами AM1 и PM3 [90].



**Рис. 15.** Пути превращения анизола при водном хлорировании [90].

Реакция  $\text{HOCl} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{OCl}^+ + \text{H}_2\text{O}$  оказалась эндотермической (11,4 ккал/моль), что говорит об очень малой концентрации протонированной хлорноватистой кислоты. Тем не менее, расчёты на уровне B3LYP/6-31(d)+G и MP2/6-31(d)+G демонстрируют, что HOCl и  $\text{H}_3\text{O}^+$  дают стабильный комплекс с водородной связью, который, предположительно, является более сильным электрофилом и, следовательно, хлорирующим агентом, чем исходная хлорноватистая кислота. Воздействие других гидратационных сфер на структуру этого комплекса оценивали с помощью континуальной модели Онзагера. Оптимизированная структура представлена на Рис.16. Воздействие водной среды на структуру этого комплекса моделировали с участием одной или двух молекул воды [90]. К сожалению, авторам не удалось предложить модель реакционной частицы в случае молекулярного хлора.



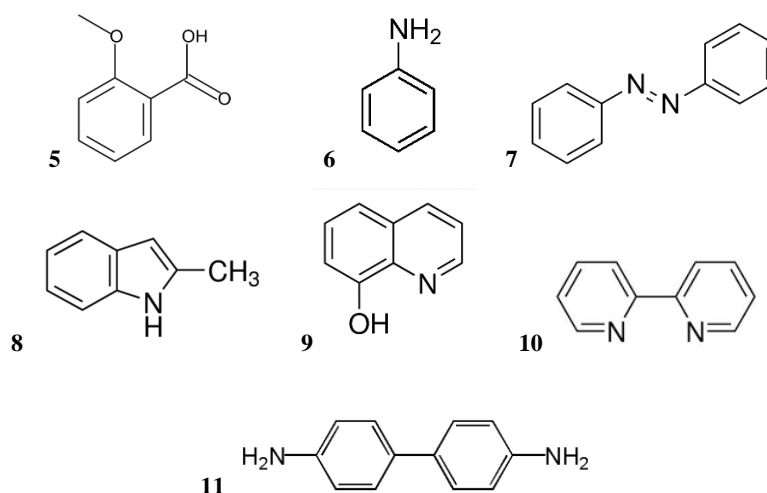
**Рис. 16.** Структура комплексов (а)  $\text{HOCl}-\text{H}_3\text{O}^+$  и (б)  $\text{HOCl}-\text{H}_3\text{O}^+-\text{H}_2\text{O}$

Реакция водного хлорирования активно идет в случае *орто*-метоксибензойной кислоты (5) (Рис.17) с образованием 3-хлор-2-метоксибензойной и 5-хлор-2-метоксибензойной кислот. Последняя является основным продуктом в реакции с



гипохлоритом натрия). С хлорной водой реакция идет дальше и основным продуктом оказывается 3,5-дихлор-2-метоксибензойная кислота [93]. Наряду с этими реакциями электрофильного замещения протекает необычное хлордекарбоксилирование до 2-хлоранизола [93], который может хлорироваться далее с образованием двух изомерных дихлоранизолов и одного трихлоранизола. Эта реакция идет активнее при использовании хлорной воды. Разрушение бензольного ядра с образованием тригалометанов наблюдается только при высокой дозе активного хлора.

В работе [94] исследовали хлорирование азотсодержащих ароматических субстратов (Рис.17 (6) анилин, (7) азобензол, (8) 2-метилиндол, (9) 8-гидроксихинолин, (10) 2,2'-дипиридил и (11) бензидин).

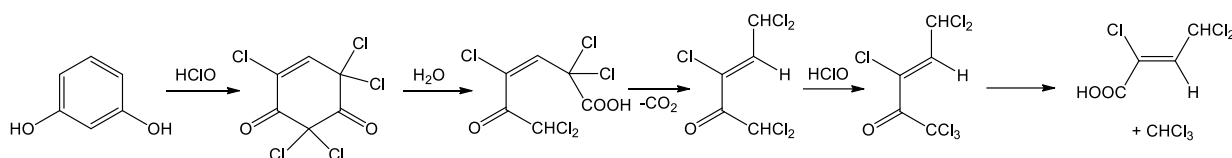


**Рис. 17.** Структуры изученных в работе [94] субстратов.

Анилин обладает высочайшей реакционной способностью по отношению к электрофильному ароматическому замещению, благодаря чему практически нацело реагирует с активным хлором даже в самых низких его концентрациях с образованием 2- и 4-хлоранилина, 2,4- и 2,6-дихлоранилина, 2,4,6-трихлоранилина, аминодихлорфенола, азобензола и монохлоразобензола. Очевидно, помимо реакции электрофильного замещения также протекают реакции окисления. Несмотря на структурное сходство между бензидином и анилином, для первого были обнаружены только 3-хлорзамещенные и 3,3'-дихлорзамещенные продукты. 2-Метилиндол в результате хлорирования превращается только в 3-хлор-2-метилиндол. Реакционная способность значительно повышается гидроксигруппой в структуре 8-гидроксихинолина. Больше половины 8-гидроксихинолина превращается в 5-хлор- и 7-хлор-8-гидроксихинолины уже в соотношении субстрат/активный хлор 1/2. Повышение

дозы активного хлора влечет за собой глубокую трансформацию первичных продуктов с раскрытием и образованием замещенных пиридинов.

Гидроксильная группа - одна из наиболее активирующих реакции электрофильного ароматического замещения, поэтому исторически первыми соединениями, ставшими моделями реакций водного хлорирования, были фенолы [6,7,35,95,96]. Именно они, особенно производные резорцина, являются основными предшественниками образования тригалогенметанов. Реакция начинается с электрофильного замещения в ароматическом кольце с последующим образованием полихлорированного кето-производного. Кольцо раскрывается под действием воды, после чего следует декарбоксилирование и галоформная реакция с образованием трихлорбутеновой кислоты (Рис.18).



**Рис. 18.** Схема трансформации резорцина в условиях водного хлорирования.

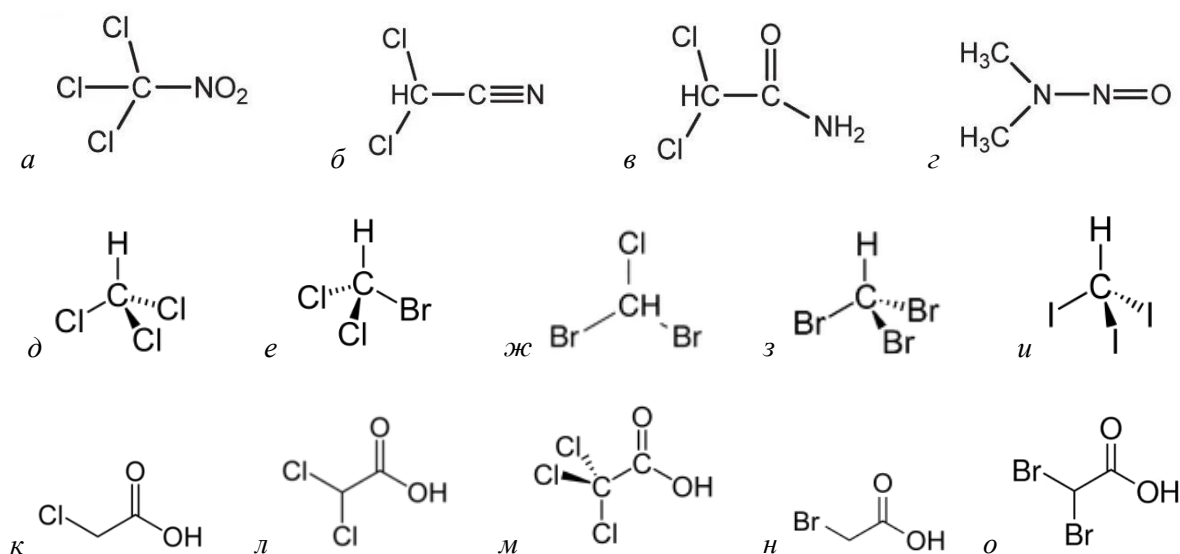
В работе [97] исследовали водное хлорирование 3,5-дигидрокситолуола. Было обнаружено свыше восьмидесяти продуктов электрофильного замещения, электрофильного присоединения по двойной связи, а также образующихся в результате циклизации, в реакциях с раскрытием цикла или уменьшением его размера по Фаворскому.

Хлорирование  $\alpha$ -нафтола идет очень активно и практически исключительно по фенольному кольцу [98]. Реакции замещения, присоединения и гидролиза приводят к полному разрушению структуры до фталевого ангидрида, бензойной и хлорбензойной кислот. Атом хлора в неактивированном кольце обнаружен лишь у двух из пятидесяти идентифицированных продуктов причем в экспериментах с высокой концентрацией хлора.

Интересно, что в условиях водного хлорирования или хлораминирования хлор легко замещает бром и йод в активированных субстратах по механизму электрофильного ароматического замещения [53,54,99].

## 1.5. Трансформация аминокислот и пептидов

Аминокислоты находятся в природных водах в концентрациях от 20 до 10000 мкг/л [100,101], причем доля пептидов и белков в сумме в 4–5 раз превышает концентрацию свободных аминокислот [101,102]. Важно отметить, что аминокислоты плохо удерживаются в процессе биологической фильтрации [103], а при фильтрации через песок их концентрации могут даже увеличиваться [104]. Поэтому аминокислоты практически всегда присутствуют в природной воде, подвергающейся дезинфекции. Основными продуктами хлорирования с сохранением атома азота в молекуле являются органические хлорамины, [105–111]. Образующиеся N-хлораминокислоты, весьма нестабильны [112,113] и до конечного потребителя, как правило, доходят лишь продукты их деградации. Например, хлорамины, образующиеся из валина, лейцина и фенилаланина, далее приводят к появлению многочисленных соединений, содержащих структурные фрагменты исходных аминокислот [114–116]. Обнаруживаются также и продукты их более глубокой трансформации – галогеноацетонитрилы [117], тригалогенметаны [118], галогенуксусные кислоты [118] (Рис.19).

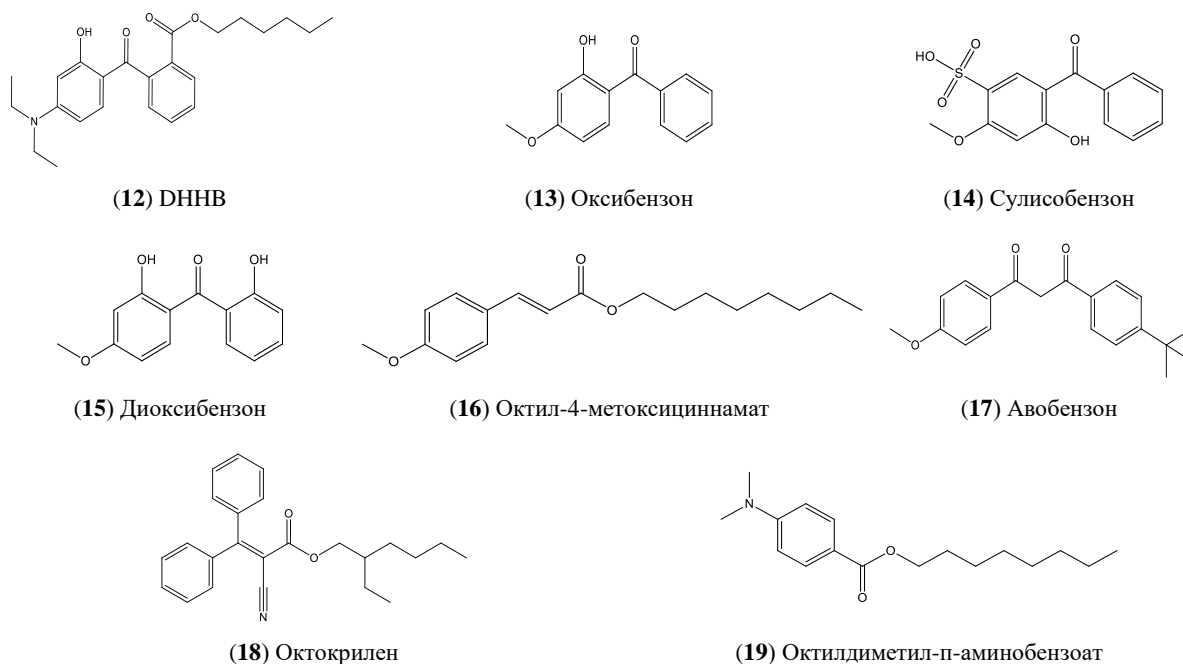


**Рис. 19.** Структуры галоацетонитрилов: (а) хлорпикрин (трихлорнитрометан), (б) дихлорацетонитрил, (в) дихлорацетамид и (г) N-нитрозодиметиламин (НДМА); тригалометанов: (д) хлороформ (трихлорметан), (е) бромдихлорметан, (ж) дибромхлорметан, (з) трибромметан, (и) йодоформ; галоуксусных кислот: (к) (моно)хлоруксусная, (л) дихлоруксусная, (м) трихлоруксусная, (н) монобромуксусная и (о) дибромуксусная кислота.

Альдегиды оказались основными продуктами деградации монохлораминов, а для соответствующих дихлораминов продуктами распада были N-хлоральдимины кислоты и нитрилы [116]. Водное хлорирование валина, лизина и тирозина с образованием хлораминов исследовано в работе [119]. N,N-дихлорамины по N-концу лизина и валина не были обнаружены по вероятной причине их нестабильности. Боковые группы лизина (аминогруппа) и тирозина (фенол) открывают возможности для протекания других процессов. В результате найдены альтернативные дихлораминные производные этих аминокислот. Так, например, благодаря участию второй аминогруппы хлорирование лизина приводит к образованию двух монохлораминовых производных. При увеличении дозы активного хлора (Cl:субстрат = 1,2) удалось детектировать N,N'-дихлорлизин, превращающийся далее в 5-хлораминопентаналь. Дальнейшее увеличение концентрации хлорирующего агента приводило к альдегиду, соответствующему N,N',N'-трихлорлизину и 5-дихлораминопентаналю, а пики дихлорлизинов отсутствовали вовсе. В случае тирозина, наряду с N-монохлортирозином и N,N-дихлортирозином обнаружены продукты хлорирования активированного ароматического кольца (N-монохлоро-3-хлортирозин).

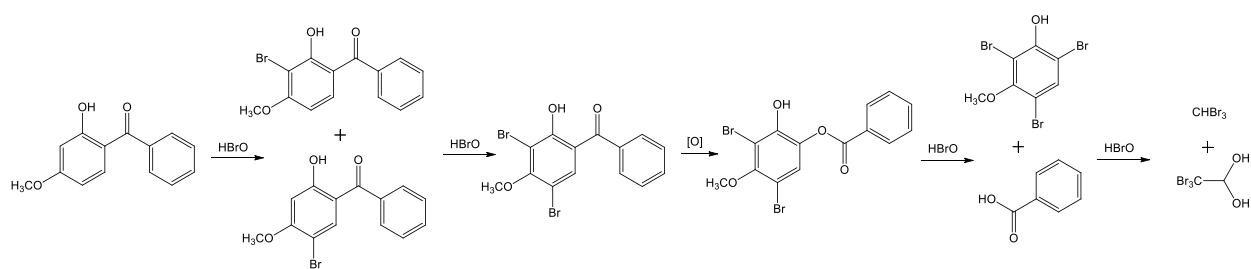
### 1.6. Трансформация УФ-фильтров

УФ-фильтрами называются органические вещества, применяющиеся в косметических средствах для защиты от УФ-излучения. Зачастую такими средствами в больших количествах пользуются люди, загорающие вблизи водоемов. При купании эти вещества попадают в природные воды или бассейны, где могут подвергаться дальнейшей трансформации. В плавательных бассейнах в качестве дезинфицирующих агентов обычно используются хлорирующие или бромлирующие агенты, при взаимодействии с которыми УФ-фильтры могут трансформироваться непосредственно в самом бассейне. УФ-фильтры, попавшие в природные воды при купании, со сточными водами или при просачивании со свалок, в итоге оказываются на водозаборных станциях, подготавливающих питьевую воду. В настоящее время УФ-фильтры следует рассматривать, как новые загрязняющие вещества [120]. Помимо трансформаций в результате водного галогенирования УФ-фильтры на свету легко подвергаются фотолитическим реакциям [94]. Реагируя с 2-(4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил)-бензоатом (ДННВ, **12**) (Рис.20) гипохлорит натрия дает два первичных продукта, которые представляют собой *орто*-замещенные к диэтиламинной и гидроксильной группам в активированном кольце производные [121].



**Рис. 20.** Структуры изученных субстратов в работах [116–127].

Элементный состав третьего продукта соответствовал замещению хлором этильной группы в исходном субстрате. Поскольку точную структуру этого соединения по масс-спектру ДАС установить не удалось, авторы предположили, что идет превращение диэтиламинной группы в моноэтиламинную в составе первичного монохлорированного продукта. Альтернативная структура может возникать при замещении этильной группы атомом хлора. При хлорировании в пресной [122] и морской воде [123] оксibenзон (13) и сулиобензон (14) (Рис.20) претерпевают последовательные реакции электрофильного замещения в метоксифенольном кольце. Первичные продукты *орто*- и *пара*-замещения относительно гидроксильной группы, трансформируются с превращением карбонильной группы в сложноэфирную по реакции Байера-Виллигера. На следующей стадии протекает электрофильное замещение с образованием трихлор-/трибром- производного. Последующая реакция электрофильного замещения с образованием 2,4,6-тригалоген-3-метоксифенола (Рис.21) и других галогенпроизводных 3-метоксипирокатехина идет уже после расщепление сложного эфира [124]. Тетрагалогензамещенных ППД оксibenзон и сулиобензон не образуют по причине отсутствия активирующей группы во втором бензофеноновом кольце.



**Рис. 21.** Схема трансформации оксибензона при хлорировании в морской воде [123].

При хлорировании в морской воде УФ-фильтра диоксибензона (**15**) (Рис.20) протекает исключительно бромирование под действием брома и бромноватистой кислоты, которые образуются из бромид-анионов, всегда присутствующих в морской воде [125]. Последовательные реакции электрофильного замещения в орто- и пара-положения гидрокси- и метокси-групп диоксибензона приводят к его моно-, ди-, три- и тетрабромпроизводным. Трибромдиоксибензон может трансформироваться по Байеру-Виллигеру в 3,5-дибром-2-гидрокси-4-метоксифениловый эфир 2-гидроксибромбензойной кислоты. Окисленная форма трибромдиоксибензона может бромироваться далее с образованием тетрабромпроизводного, которое, будучи нестабильным, расщепляется на 2,4,6-трибром-3-метоксифенол и 2,4-дибромсалициловую кислоту. Их структуры подтверждены спектрами стандартов. Аналогичные превращения других УФ фильтров на основе бензофенона (оксибензон и сулисобензон) описаны ранее [122–124].

Образование соответствующих моно- и дибромпроизводных происходит при хлорировании в морской воде октил-4-метоксициннамата (**16**) (Рис.20). Поскольку исходное вещество представляло собой смесь Z- и E-изомеров монобромпроизводные были представлены четырьмя изомерами. По двум направлениям шло и замещение в ароматическом кольце, а соответствующие дибромзамещенные представлены двумя изомерами. Идентичные результаты по составу продуктов получены и в условиях хлорирования воды бассейнов [126]. Тем не менее, стоит подчеркнуть, что по какой-то причине авторы не зарегистрировали продуктов реакции по двойной связи эфира коричной кислоты.

Первичными продуктами хлорирования/бромирования авобензона (**17**) (Рис.20) как в пресной, так и в морской воде являются моно- и дибромзамещенные по метиленовой группе. Реакция возможна, поскольку сам авобензон присутствует в водном растворе в енольной форме. Идентифицированные продукты трансформации

авобензона представляли собой замещенные альдегиды, ацетофеноны, фенолы и кислоты [127–130].

Октокрилен (18) (Рис.20) оказывается весьма стабильным в реакциях с активным хлором или бромом, благодаря дезактивирующим циано- и сложноэфирной группам в ароматическом кольце [125].

Хлорирование ароматического кольца с образованием моно- и дихлорпроизводных октилового эфира диметил-*p*-аминобензойной, метил-*p*-аминобензойной и *p*-аминобензойной кислот характерно для октилового эфира диметил-*p*-аминобензойной кислоты (19) (Рис.20) в условиях дезинфекции воды бассейнов [131], т.е. идет деалкилирование диметиламинной группы. В работе [132] дихлор-/дибромпроизводные не были обнаружены, что, по-видимому, связано с продолжительным временем реакции (60 ч) и солнечной радиацией.

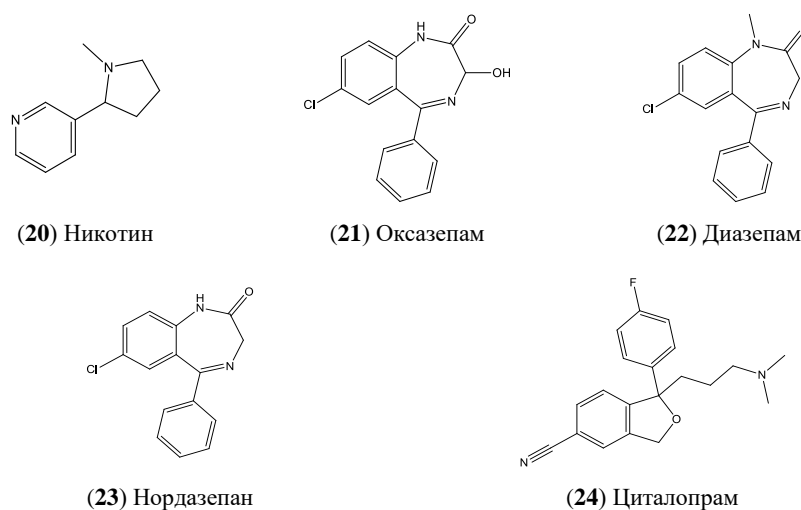
### 1.7. Трансформация лекарственных средств

Психоактивные и наркотические вещества с довольно частой периодичностью детектируются в сточных водах мегаполисов и крупных городов. Очистные системы, как правило, не предназначены для устранения соединений этого типа, поэтому они могут поступать в природные водоемы и далее в источники питьевого водоснабжения. Авторы работы [133] показали, что в процессе водного хлорирования кокаин преимущественно подвергается гидролитическому и *N*-деалкилированию. В результате в основном образуются монохлорпроизводные кокаина, норкокаин, норбензоилэксгонин и *N*-формилкокаин [133,134].

Никотин (20) (Рис.22) в условиях реакции водного хлорирования преимущественно вступает в реакции замещения, окисления и элиминирования [135] по пирролидиновому фрагменту. В результате образуются котинин, никотиновая кислота, никотирин, норникотин, миосмин, а также хлорированные ППД, в частности 5-хлормиосмин и 5-хлорникотирин.

11-Нор-9-карбокситетрагидроканнабиол, основной метаболит и биомаркер каннабиса, в воде хлорируется в *орто* и/или *пара*-положения к фенольной группе [136]. Электрофильное замещение характерно и для психостимуляторов амфетаминового ряда (3,4-метилendioксиметамфетамин, 3,4-метилendioксиамфетамин, 3,4-метилendioксиэтил-амфетамин). Однако, ему предшествует расщепление аминной боковой цепи [137]. По этой причине образуются 3-хлорпирокатехин и 4-хлорбензо[1,3]диоксол.

Хлорирование соединений бензодиазепинового ряда (оксазепам (21) и диазепам (22) (Рис.22)) протекает по С3-атому 1,4-дiazепина. Дальнейшее окисление ведет к появлению 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2,3-диона в качестве основного продукта. Оксазепам может депротонироваться и перегруппироваться в 6-хлор-4-фенил-2(1Н)-хиназолинон с сокращением diaзепинового кольца [138,139]. Аналогично при хлорировании diaзепамa и нордазепана (23) образуются хиназолиновые производные (Рис.22). Последующая их трансформация идет с раскрытием 1,4-diazепинового кольца и образованием в качестве минорных продуктов бензофеноновых производных [139].



**Рис. 22.** Структуры изученных медицинских субстратов в работах [135–140].

Одним из мажорных продуктов хлорирования циталопрама (24) (Рис.22) является десметилциталопрам, возникающий в результате деметилирования третичного амина [140]. Дальнейшее окисление этого продукта протекает по фурановому циклу, а далее по азоту образовавшегося вторичного амина, с превращением в крайне устойчивое N-оксидное производное.

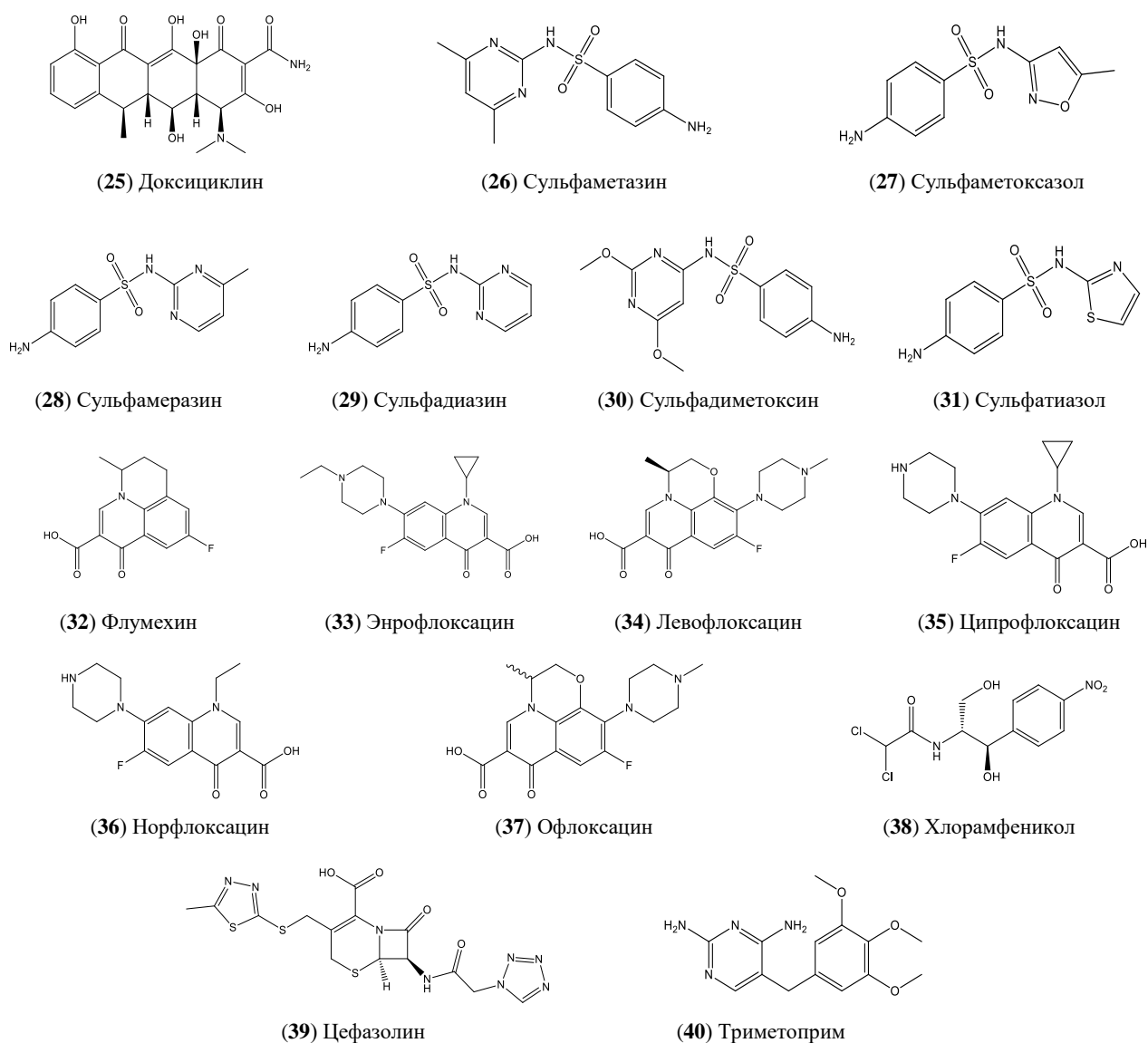
Водное хлорирование антибиотиков зачастую приводит к соединениям с бактерицидными свойствами. Таким образом, ППД антибиотиков также играют важную роль в формировании резистентных штаммов бактерий в окружающей среде [141,142].

Хлорирование антибиотиков тетрациклинового ряда чаще всего приводит к образованию хлор- и гидроксизамещенных ППД с сохранением кольца [143]. Например, в случае доксицилина (25) (Рис.23) за двойным деметилированием следует N-хлорирование амидной группы или хлорирование в *para*- и *ortho*-положения к гидроксильной группе фенола [144].



Для антибиотиков, содержащих сульфонамидные группы, характерны хлорзамещенные ППД, возникшие в результате гидролиза связи S-C и реакции десульфирования. Также характерны реакции замещения хлором, гидроксирование, гидролиз связи S-C, окисление, сопряженные реакции [145,146], а также специфические реакции с разрывом связи S-C характерные только для сульфаметоксазола (**27**) (Рис.23). Протекание данной реакции становится возможным благодаря наличию сильного электрофильного центра при  $\alpha$ -углероде относительно сульфонильной или сульфонамидной группы [147]. Замещение хлором, присущее для многих сульфонамидов может протекать по-разному и зависит от молекулярной структуры. Было замечено, что для сульфаметазина (**26**) [145], сульфаметоксазола (**27**) [146], сульфамеразина (**28**) и сульфадиазина (**29**) [148] (Рис.23) характерно N-хлорирование анилинового фрагмента, в то время как для сульфадиметоксина (**30**) (Рис.23) замещение хлором происходит в диметоксиимидинолом фрагменте, а для сульфатиазола (**31**) (Рис.23) в тиазольном фрагменте [146].

Исследование водного хлорирования антибактериальных лекарственных средств группы фторхинолонов показало, что в первую очередь хлор атакует пиперазиновый цикл, в то время как хинолоновый фрагмент с ним не реагирует [149,150]. Если пиперазиновый цикл отсутствует, то реакция флумехина (**32**) (Рис.23) с хлором не идет. Он трансформируется только после того как хинолоновый фрагмент прореагирует с образующимися при хлорировании других фторхинолонов реакционноспособными интермедиатами (например, энрофлоксацина (**33**) или левофлоксацина (**34**) (Рис.23) [151,152]. В результате взаимодействия хлора с вторичной аминогруппой в пиперазиновом цикле ципрофлоксацина (**35**) (Рис.23) довольно легко образуется соответствующее N-хлор производное, затем происходит и сам разрыв пиперазинового кольца. А вот реакция хлора с третичной аминогруппой в структуре пиперазинового цикла энрофлоксацина (**33**), наоборот протекает медленно. Процесс галогенирования катализируется дальше под воздействием образовавшегося хлораммониевого интермедиата. [151]. Схожие закономерности в реакциях с хлором наблюдались для офлоксацина (**37**), норфлоксацина (**36**) и левофлоксацина (**34**) (Рис.23) [152,153]. Хлорирование ципрофлоксацина (Рис.23.35) приводит к разрыву пиперазинового кольца и дальнейшему окислению с образованием 7-амино-8-хлорпроизводного фторхинолонового фрагмента.



**Рис. 23.** Структуры изученных медицинских субстратов в работах [141-152].

Вторичная аминогруппа хлорамфеникола (**38**) (Рис.23) активно реагирует с хлором по реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце. Аналогичные реакции замещения характерны и для побочных продуктов реакции расщепления амида [149].

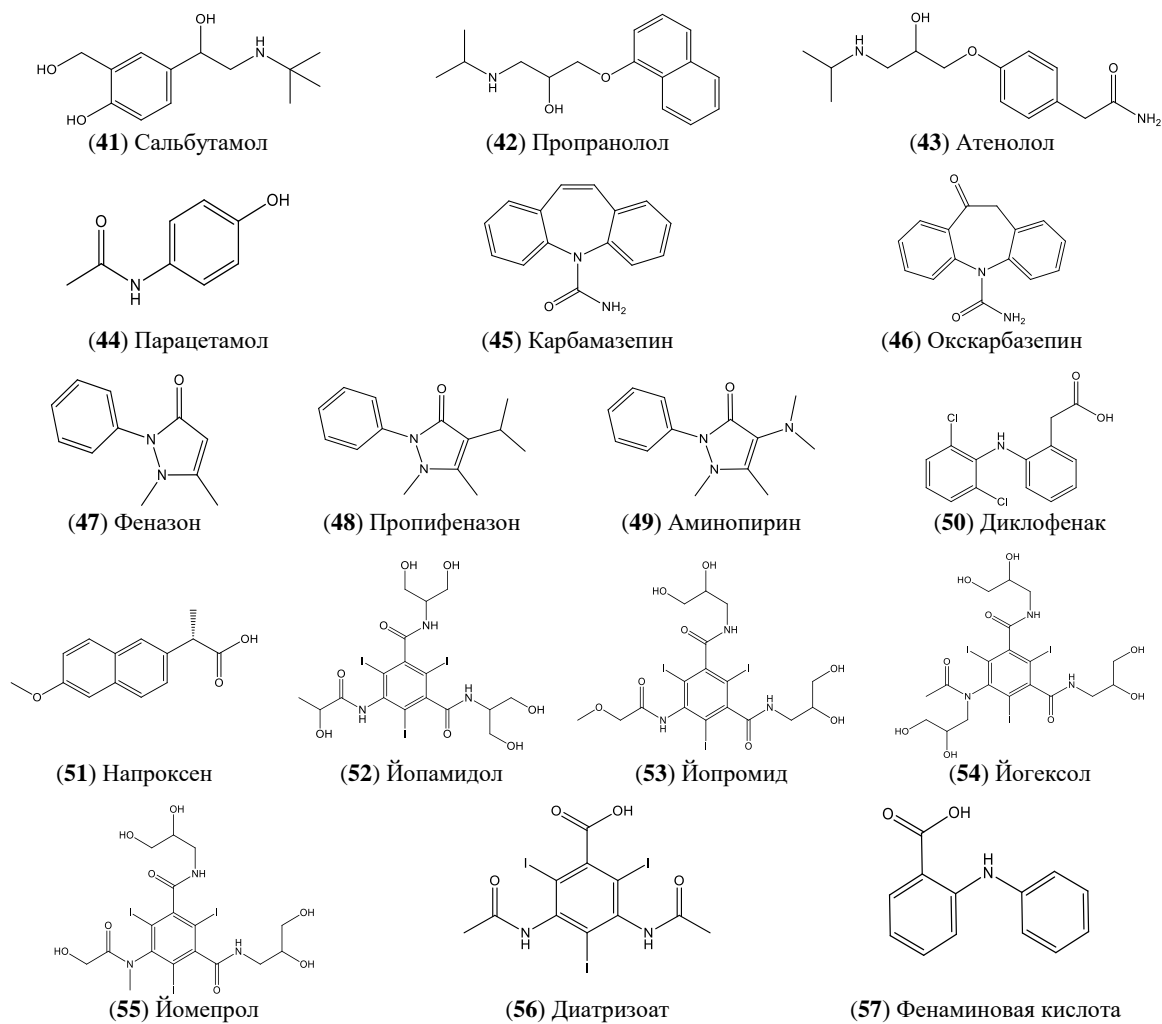
В случае электрофильного замещения хлором  $\alpha$ -водорода относительно амидной-группы и окисления тиоэфирного атома серы цефазолина (**39**) (Рис.23) образуются сульфоксидные и дисульфоксидные производные [150].

Структура триметоприма (**40**) (Рис.23) существенно не разрушается в условиях его водного хлорирования, но вместе с этим образуется широкий спектр хлорированных и гидроксильированных продуктов [154].

Если в молекуле имеется активированная ароматическая система, то, как правило, она способствует образованию продуктов, образующихся в ходе реакций электрофильного замещения. Примерами могут служить хлорирование или бромирование сальбутамола (**41**) (Рис.24) [155] и парацетамола (**44**) (Рис.24) [156]. Галоген ориентируется в *орто*-положение относительно гидроксильной-группы в бензольном кольце, а в случае пропранолола (**42**) (Рис.24) в нафталиновом фрагменте [155]. В случае атенолола (**43**) (Рис.24) возможна аналогичная реакция замещения, но протекает она только после гидролиза амидной группы с образованием карбоновой кислоты [155]. Так же для трансформации бета-блокаторов/бета-агонистов характерны реакции деалкилирования и гидроксирования. Исходя из этого, парацетамол (**44**) (Рис.24) легко вступает в реакцию с образованием 11 ППД, среди которых такие токсичные вещества, как 1,4-бензохинон и N-ацетил-п-бензохинонимин, приводящие к летальному исходу при их передозировке [156].

Противосудорожный препарат - карбамазепин (**45**) (Рис.24) тоже хорошо изучен в условиях водного хлорирования [157–161]. В результате реакций N-хлорирования и эпоксидирования образуются два основных интермедиата - N-хлорамид-карбамазепин и 10,11-эпоксикарбамазепин [161]. Данные соединения очень реакционноспособны, в результате чего образуются хлорированные и гидроксированные производные. Конечными продуктами трансформации являются иминостильбен и акридин, которые окисляются до оксоиминостильбена, 9-формилакридина и 9(10)-N-акридона. Структурно отличающийся от карбамазепина наличием дополнительного атома кислорода - окскарбазепин (**46**) (Рис.24), взаимодействует с хлором с образованием карбонильной группы при  $\alpha$ -атоме углерода [162]. Производные окскарбазепина, содержащие один или два атома хлора, могут подвергаться гидролизу с образованием 1-(2-бензальдегид)-(1H,3H)-хиназолин-2,4-диона. А вот продукты реакции по амидной группе вовсе не были зарегистрированы [162].

Принадлежащие к пиразолоновому типу анальгетиков феназон (**47**) и пропифеназон (**48**) (Рис.24), трансформируются в соответствующие галогенпроизводные в результате реакций в пиразолоновом кольце. Дальнейшие превращения происходят в результате реакций деалкилирования и гидроксирования [163,164]. При хлорировании аминопирина (**49**) (Рис.24), относящегося также к группе обезболивающих препаратов, происходит разрыв пиразолонового кольца, гидроксирование, дегидрирование и галогенирование [70,165].



**Рис. 24.** Структуры изученных субстратов в работах [153-171].

В условиях водного хлорирования диклофенака (50) (Рис.24) идут реакции гидроксирования, декарбосилирования и электрофильного замещения хлором в негалогенированном кольце [166]. Подобные превращения приводят к декарбосилированию и образованию ППД, содержащих в своем составе атомы брома и йода в присутствии соответствующих ионов в процессе водного хлорирования. Было замечено, что производные с гидроксильными группами образуются только если в реакционной смеси присутствует  $\text{Br}^-$ . В случае напроксена (51) (Рис.24) хлор в первую очередь замещает атом водорода в 7-ом положении нафталинового кольца. В данном исследовании к реакциям, вызванных гипохлорит-ионами, можно отнести замещение, диметилирование [167].

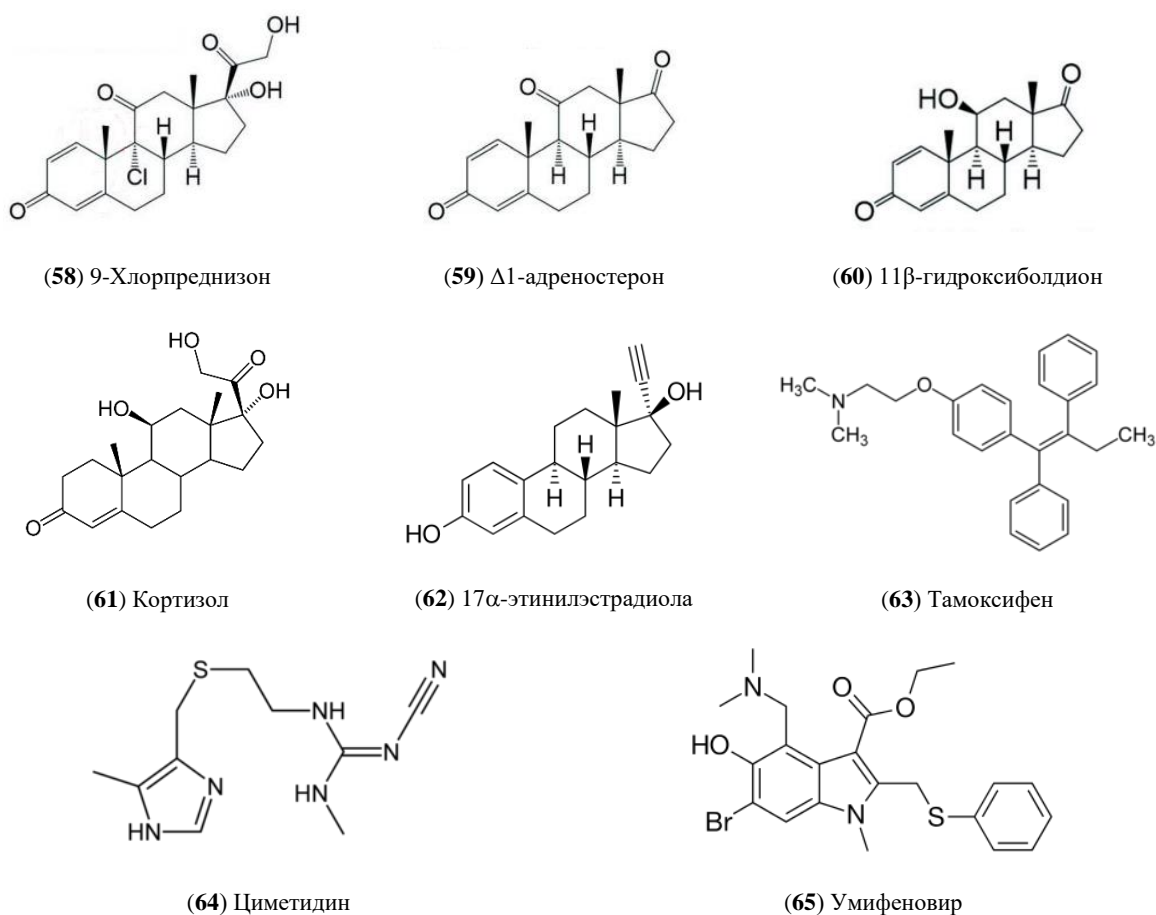
Йодсодержащие контрастные вещества, применяемые в рентгенологической практике, нужны для визуализации мягких тканей в медицинской практике. Они

инертны и выводятся из организма пациента в течение 24 часов в неизменном виде. Однако, это свойство можно рассматривать и с негативной стороны. Концентрации йодсодержащих контрастов могут достигать высоких значений не только в сточных водах [168], но даже в питьевой воде [169]. По этой причине довольно интересным является изучение подверженности данного класса веществ реакциям протекающим при дезинфекции воды. Был проведен ряд экспериментов по хлорированию йопамидола (52), йопромида (53), йогексола (54), йомепрола (55) и диатризоата (56) (Рис.24) гипохлоритом, хлорамином и диоксидом хлора [99]. При совокупном использовании различных масс-спектрометрических методов и спектроскопии ядерного магнитного резонанса удалось составить схему трансформации с установленными структурами производных йопамидола. Обнаружено, что хлорирование способствует протеканию и таких реакций, как гидролиз амидной связи, разрыв боковой цепи (связь C-N) с сохранением амидной группы, окисление амино-группы до нитро-группы, превращение амидного заместителя в сложноэфирный. Гидролиз амидного фрагмента идет с образованием замещенного азобензола через окислительное сдвигание анилина. На всех этапах превращения возможно электрофильное замещение хлором атомов йода в структуре йопамидола. Помимо этого, в процессе хлорирования данного субстрата в растворе оказывается свободный йод, который может вступать в реакции с природными органическими веществами и образовывать токсичные йодированные ППД – йодкислоты и йод-тригалометаны [170].

В случае совместного присутствия в растворе йопамидола и бромидов в результате водного хлораминирования может происходить образование значительных количеств регулируемых тригалометанов и галоуксусных кислот, в том числе заметные концентрации йодированных тригалометанов ( $\text{CHBrClI}$ ,  $\text{CHCl}_2\text{I}$ ,  $\text{CHBr}_2\text{I}$ ). Среди прочих продуктов реакции были обнаружены йодуксусные кислоты в низких концентрациях, особенно в условиях низкого pH. Интересно отметить, что в присутствии природного органического вещества в реакции хлораминирования йопамидола образование йодпроизводных ППД подавлялось, вероятно, высокими концентрациями бромидов [171]. Влияние концентраций йопамидола и бромидов на изменение уровней возможных галогенированных ППД исследовано в работе [172].

Преобладающим процессом при взаимодействии фенаминовых кислот (57) (Рис.24) с хлором в условиях дезинфекции воды является электрофильное замещение. Атом хлора преимущественно атакует в *орто*- и *пара*-положение относительно амино-группы. В результате образуются моно- и дигалогензамещенные производные. Также

хлор может атаковать и атом азота по реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце, высоковероятны и реакции окисления. В таком случае образуются N-хлор, гидроксил- и окисленные производные соответственно [173]. В результате водного хлорирования глюкокортикоидов происходит образование ППД, проявляющих биологическую активность наряду с исходными соединениями [174]. 9-Хлорпреднизон (**58**),  $\Delta^1$ -адреностерон (**59**) (Рис.25) и хлор-производное  $\Delta^1$ -адреностерона являются основными побочными продуктами водного хлорирования преднизона, а он в свою очередь продуктом трансформации преднизолон (11 $\beta$ -гидроксиболдион, **60**) и кортизола (**61**) (Рис.25). Примечательно, что данные соединения образуются при высоких соотношениях хлора к субстрату. [174].



**Рис. 25.** Структуры изученных субстратов [174–178].

В исследовании [175] было показано, что основным движущим процессом трансформации в условиях водного хлорирования является электрофильное замещение в фенольном кольце, в случае 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола (**62**) (Рис.25) это не было исключением. Реакция идет с расщеплением фенольного кольца с образованием соответствующих моно- и дихлорпроизводных ППД [175].

Тамоксифен (**63**) (Рис.25) в изученных условиях хлорирования был достаточно устойчив, а его ППД быстро деградировали и поэтому не были зарегистрированы. Если рассмотреть его основные метаболиты – 4-гидрокситамоксифен и 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен, то можно сделать вывод о их высокой реакционной способности благодаря гидроксильной группе, способствующей электрофильному замещению через активацию бензольного кольца. Образуются моноклор-, дихлор- и гидроксильированные производные. N-хлорированных соединений выявлено не было, вероятно по причине меньшей реакционной способности amino-группы по сравнению с бензольным кольцом [176].

В исследованиях по хлорированию циметидина (**64**) (Рис.25), относящегося к группе антацидных препаратов, приводят данные по образованию таких соединений, как сульфоксидациметидин, 4-хлор-5-метил-1H-имидазол, 4-гидроксиметил-5-метил-1H-имидазол, а также продуктов, представляющих собой  $\beta$ - или  $\delta$ -сультам. Если же сульфоксидациметидин образуется в процессе хлорирования, то другие ППД образуются в результате менее распространенных реакций разрыва углеро-углеродной связи и внутримолекулярного нуклеофильного замещения [177].

Одним из самых популярных противовирусных препаратов в России является Арбидол (умифеновир, **65**) (Рис.25). Он представляет собой производное индола. Около 40 % препарата выводится из организма в неизменном виде. Таким образом, умифеновир может в значительных количествах накапливаться в активном иле и в осадках рек. Так, в начале 2021 года в Архангельске на станции водоочистки умифеновир был обнаружен в количестве 1,3 мкг/кг в активном иле и 1 мкг/л – в сточных водах после очистки. Авторами была предложена подробная схема трансформации [178]. В результате трансформации умифеновира, содержащего атом брома, методами ГХ-МСВР и ВЭЖХ-МСВР было выявлено 15 бромсодержащих ППД, бромформ и еще 13 летучих и полунлетучих ППД. На начальных этапах водного хлорирования в результате замещения алкиламинной группы на хлор было обнаружено единственное хлорпроизводное. Это объясняется стерическим затруднением для атаки по единственному незамещенному углероду в активированном бензольном кольце, содержащем еще 5 заместителей. Помимо самого умифеновира в сточных водах были обнаружены продукты его трансформации, образующиеся в результате окисления тиоэфирной группы до сульфоксида и в результате элиминирования тиофенольного фрагмента [178].

### **Заключительный комментарий**

Несмотря на то, что научных исследований и информации по водному хлорированию различных соединений становится больше год от года, до сих пор остаются неизученными структуры органических соединений, в составе которых есть атомы хлора или брома. Не все так однозначно с образованием ряда побочных продуктов дезинфекции даже простых соединений, например, таких как полициклические ароматические соединения (ПАУ), не говоря уже о существенном влиянии отдельных ионов в составе воды на ассортимент и уровни ППД. Так же отсутствуют данные по токсичности подавляющего числа побочных продуктов дезинфекции, а те что известны не дают ответа на причины возникновения заболеваний, связанных с потреблением низкого качества питьевой воды. Ассортимент и количества ППД зависят от многих параметров, поэтому нюансы оптимального проведения водоподготовки могут отличаться весьма существенно. Использование масс-спектрометрии высокого разрешения открывает дополнительные перспективы для изучения побочных продуктов дезинфекции, схем их трансформации и различных сопутствующих процессов и механизмов трансформации антропогенных соединений и природных веществ в условиях водоподготовки.



## Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ<sup>2</sup>

### 2.1 Объекты анализа

В качестве объектов исследования были выбраны:

- широко используемый во всем мире УФ-фильтр авобензон,
- природный антиоксидант ресвератрол,
- наиболее часто используемый в косметике ароматизатор лимонен.

Они содержатся во многих коммерческих солнцезащитных средствах, а авобензон является одним из немногих УФ-А фильтров, разрешенных к использованию Европейской комиссией по здравоохранению. Все три соединения регулярно детектируются в природных водах.

Также в качестве объектов исследования выступили йодированные, бромированные и хлорированные ароматические соединения (4-броманизол, 4-бромфенол, 4-броманилин, 2-броманилин, 4-йоданизол, 3-йоданизол, йодбензол, 4-хлорфенол, 2-хлорфенол, 4-хлоранилин, 2-хлоранилин).

### 2.2 Реактивы, материалы и оборудование

#### 2.2.1 Реактивы

В работе использовали аналитические стандарты авобензона (96%, Sigma-Aldrich и Fluka), ресвератрола (98% HPLC, AKScientific) и D-лимонена ( $\geq 99.0\%$ , Sigma-Aldrich, Германия), а также стандарты йодированных, бромированных и хлорированных ароматических соединений (4-йоданизол, 3-йоданизол, йодбензол, 4-броманизол, 4-бромфенол, 4-броманилин, 2-броманилин, хлорфенол, 2- хлорфенол, 4-хлоранилин, 3-хлоранилин, 2-хлоранизол, 98-99%,

---

<sup>2</sup> При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

- 1) Детенчук Е.А., Чэнь Ц., Полякова О.В., Требше П., Покрышкин С.А., Лебедев А.Т. Исследование водного хлорирования ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей методом газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения // Масс-спектрометрия. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 226-232 // Перевод: Detenchuk E.A., Chen J., Polyakova O.V., Trebse P., Pokryshkin S.A., Lebedev A.T. Study of the Aquatic Chlorination of UV Filter Avobenzone in the Presence of Inorganic Salts by Gas Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry // Journal of Analytical Chemistry. — 2019. — Т. 74. — С. 1271-1276.
- 2) Lebedev A.T., Kralj M.B., Detenchuk E.A., Polyakova O.V., Trebse P., Pokryshkin S.A. Identification of avobenzone by-products formed by various disinfectants in different types of swimming pool waters // Environmental International. — 2020. — Т. 137. — С. 105495.
- 3) Detenchuk E.A., Trebse P., Marjanović A., Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Kralj M.B., Lebedev A.T. Transformation of resveratrol under disinfection conditions // Chemosphere. — 2020. — Т. 260. — С. 127557.
- 4) Detenchuk E.A., Mazur D.M., Latkin T.B., Lebedev A.T. Halogen substitution reactions of halobenzenes during water disinfection // Chemosphere. — 2022. — Т. 295. — P. 133866.
- 5) Lebedev A.T., Detenchuk E.A., Latkin T.B., Kralj M.B., Trebse P. Aqueous Chlorination of D-Limonene // Molecules. — 2022. — Т. 27. — P. 2988.

Sigma-Aldrich, Германия). Растворители: ацетонитрил (>99%, Merck, Германия); дихлорметан (99,5%, AcrosOrganics), метанол (J.T. Baker, Филлипсбург, США). Для приготовления буферного раствора с pH 7,2 были использованы двухосновный фосфат натрия и одноосновный фосфат калия (реагент ACS, >99,0%, Sigma-Aldrich, Steinheim, Германия и х.ч., «Химпромкомплект»). Раствор гипохлорита натрия (Нева-Реактив, Санкт-Петербург, Россия). Реагенты: калия йодид (х.ч., Merck, Германия); калия бромид (х.ч., Merck, Германия); меди сульфат безводн. (х.ч., Merck, Германия); калия гидроксид (ч.д.а., AcrosOrganics и Нева-Реактив, Санкт-Петербург, Россия); сульфат натрия безводный, (х.ч., ЛенРеактив, Россия и 99%); тиосульфат натрия (стандарт-титр, Уралхиминвест, Россия); сульфит натрия (х.ч., Merck, Германия); хлорид натрия (ос.ч., Компонент-реактив); серная кислота конц. (96%, Нева-Реактив, Санкт-Петербург, Россия); крахмал растворимый, Sigma-Aldrich; тиосульфат натрия (фиксанал 0,1 моль/л, Fluka); вода дистиллированная по ГОСТ 6709; деионизованная вода Milli-Q (Millipore, США). В качестве внутренних стандартов для оценки приблизительного количества продуктов реакции использовали дейтерированные нафталин и фенантрен (99.8%, DeuteroGmbH; Restek, США).

### **2.2.2 Оборудование**

В работе использовали следующее оборудование:

Газовый хроматограф Trace 1310 Thermo Scientific с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения Orbitrap Exactive GC (Thermo, США).

Газовый хроматограф Trace 1310 Thermo Scientific с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором TSQ-8000 Evo (Thermo, США).

Газовый хроматограф 6980N Agilent Technologies с масс-спектрометрическим детектором TOF Pegasus III (LECO, США).

Газовый хроматограф Agilent 7890A (Agilent Technologies, Калифорния, США) с времяпролетным масс-спектрометрическим детектором Pegasus® GC-HRT 4D (LECO Corporation, LECO, Сент-Джозеф, Мичиган, США).

Хроматограф Agilent 1100 HPLC-DAD.

Система UPLC-HRMS QTOF TripleTOF 5600+ (AB Sciex, Канада), с источником ионов DuoSpray и хроматографом LC-30 (Shimadzu, Япония).

Анализ продуктов хлорирования авобензона проводили с использованием газового хроматографа Trace 1310, совмещенного с масс-спектрометром высокого разрешения Orbitrap Exactive GC (Thermo, США). Запись и обработка данных

осуществлялись при помощи программы Xcalibur (Thermo). Хроматографическое разделение осуществлялось на неполярной капиллярной колонке TG-5Sil-MS (Thermo Fisher Scientific, США), длина 30 м, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм. Для анализа использовался режим ввода без деления потока, объем ввода пробы – 1 мм<sup>3</sup>, ввод осуществлялся при температуре 250 °С с потоком гелия 1,2 мл мин<sup>-1</sup>. Температурная программа термостата – изотерма 50 °С в течении 2 мин, подъем со скоростью 10 °С/мин до 300 °С, изотерма 9 мин. Детектирование осуществлялось при сканировании полного спектра в диапазоне от 35 до 550 Да в режиме высокого разрешения (30 000 FWHH). Температура ионного источника составляла 200 °С, энергия ионизации 70 эВ.

Анализ летучих соединений методом парофазного пробоотбора (хедспейс) проводили на хроматомасс-спектрометре ГХ/МС QP2010Plus (Shimadzu). Хроматографическое разделение осуществлялось на низкополярной капиллярной колонке Rtx-5MS, длина 30 м, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм. Для анализа использовался режим ввода без деления потока, объем ввода пробы – 250 мм<sup>3</sup>, ввод осуществлялся при температуре 200 °С с потоком гелия 1 мл/мин. Температурная программа термостата – изотерма 30 °С в течении 5 мин, подъем со скоростью 10 °С/мин до 300 °С, изотерма 9 мин. Детектирование осуществлялось в режиме сканирования полного спектра в диапазоне от 35 до 300 Да. Температура ионного источника составляла 230 °С, энергия ионизации 70 эВ.

Анализ образцов воды из бассейна проводился с помощью прибора Shimadzu GC-MSQP2010 Ultra с автосамплером AOC-5000 Plus (Shimadzu – CTC Analytics). Применялись следующие условия: капиллярная колонка DB-17MS, 30 м × 0,25 мм, 0,25 мкм; объем впрыска 1 мкл без деления; температура инжектора 300 °С; газ-носитель – гелий со скоростью потока 1 мл/мин при постоянном давлении 53,5 кПа. Температурный градиент: 50 °С (3 мин) – 20 °С/мин – 320 °С (13,5 мин); температура линии передачи 300 °С; температура источника ионов 230 °С; энергия ионизации 70 эВ; диапазон масс 45-800 Да. Для идентификации использовались библиотеки Wiley и NIST11. В качестве внутренних стандартов для количественной оценки использовались пердейтеронафталин и пердейтерофенантрен.

Анализ продуктов водного бромирования авобензона и продуктов хлорирования D-лимонена проводили с использованием масс-спектрометра Pegasus ® GC-HRT (корпорация LECO, Сент-Джозеф, Мичиган, США), соединенного с газовым хроматографом Agilent 7890A (Agilent Technologies, Пало-Альто, Калифорния, США). Данные были получены с использованием 10 полных спектров (диапазон 10-800 м/z) в

секунду в режиме высокого разрешения (25 000 FWHM) с высокой точностью по массе ( $< 1$  ppm), надежно определяющих элементный состав всех ионов [179]. Хроматографическое разделение образцов проводили с использованием колонки Rxi-5SilMS 30 м  $\times$  0,25 мм, 0,25 мкм (корпорация Restek, Беллефонт, Пенсильвания) с постоянным потоком гелия 1 мл/мин. Все объемы инъекций составляли 1 мкл, без разделения. Температура инжектора и линии передачи была установлена на уровне 270 °C и 320 °C соответственно. Программа GC-печи была следующей: 0,5 мин изотерма при 50 °C, затем 10 °C мин<sup>-1</sup> повышение температуры до 320 °C и 8 мин изотермической выдержки при 320 °C. Пердейтерофталин и пердейтерофенантрен применялись в качестве внутренних стандартов для полуколичественной или количественной оценки в зависимости от наличия стандарта идентифицированного соединения. В последнем случае коэффициент отклика был равен 1.

Кинетические исследования образования продуктов хлорирования ресвератрола проводились при помощи хроматографа Agilent 1100 HPLC-DAD. Разделение было достигнуто с помощью колонки Supelco Ascentis® Express 5 мм C18 (5 мм, 150 мм 4,6 мм). Подвижная фаза для анализа ресвератрола состояла из смеси ацетонитрила и 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 40:60 (в/в). Скорость потока составляла 1 мл/мин. Термостат колонки поддерживался на уровне 40 °C. Детектор был установлен на 303 нм. Время анализа составило 25 мин, в то время как время удерживания ресвератрола составило 1,8 мин.

Анализ продуктов хлорирования ресвератрола методом ГХ-МСВР проводили на приборе Orbitrap Exactive GC, соединенного с газовым хроматографом Trace 1310 с автосамплером TriPlus RSH (Thermo, США). Хроматографическое разделение образцов проводили с использованием колонки TG-5SILMS, 30 м  $\times$  0,25 мм  $\times$  0,25 мкм (Thermo, США). Объем ввода пробы 1 мкл с разделением 5, температура инжектора 280°C. Газ-носитель - гелий (6,0, НИИ КМ, Россия), скорость 1,2 мл/мин. Температурная программа термостата – изотерма 50°C в течении 3 мин, подъем со скоростью 5 °C/мин до 320°C, изотерма 8 мин на 320°C. Температура в источнике ионизации 200 °C, энергия ионизации (EI) 70 эВ. Режим полного сканирования спектров в диапазоне 35-550 Да, разрешающая способность 30 000, мишень AGC 5e5.

Анализ продуктов хлорирования ресвератрола методом ВЭЖХ-МСВР проводили при помощи хроматографа LC-30 (Shimadzu, Япония) с масс-спектрометром TripleTOF 5600+ (AB Sciex, Канада) с источником ионов DuoSpray. Колонка Nucleodur PFP 150  $\times$  2 мм, 1,8 мкм (MachereyNagel, Германия) использовалась в градиентном режиме. Подвижная фаза состояла из деионизированной воды с 0,1% муравьиной кислотой (А) и

ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислотой (В). Программа колонки: 0-1 мин - 10% В; 1-15 мин увеличение В до 100%; 15-25 мин - 100% В. Скорость жидкой фазы 0,25 мл/мин. Объем впрыска 5 мкл, температура термостата 40°C, ионизация электрораспылением (ESI) в режиме положительных ионов. Температура источника ионов 300°C, напряжение капилляра 5500 В, потенциал декластеризации 80 В. Обнаружение осуществлялось в режиме инфракрасно-независимого сбора данных (DIA). Полные спектры сканирования (TOF MS) регистрировались в диапазоне масс 100-1000 Да.

Анализ летучих соединений методом парофазного пробоотбора (хедспейс) проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A (Agilent Technologies, Пало-Альто, Калифорния, США) использованием масс-спектрометра Pegasus® GC-HRT (корпорация LECO, Сент-Джозеф, Мичиган, США). Условия хроматографического разделения: скорость потока – 1,2 мл/мин. Ввод осуществлялся при температуре 280°C. Пробы вводили в режиме деления потока 1:10. Температурная программа термостата: начальная температура 50°C, изотерма 1 мин, подъем температуры со скоростью 5°C/мин до 300°C, выдержка при конечной температуре 9 мин. Температурная программа по второй колонке аналогична первой, за исключением температуры – на всех стадиях она была выше на 5°C. Температура трансферной линии 320°C. Общее время анализа – 60 мин. Детектирование осуществлялось с помощью масс-детектора в режиме сканирования в диапазоне масс от  $m/z$  15 до 900. Скорость сканирования 15 спектров в секунду, энергия ионизации (70 эВ). Температура ионного источника - 200°C.

Анализ продуктов водного галогенирования галогенбензолов проводили с использованием масс-спектрометра Pegasus® GC-HRT 4D (корпорация LECO, Сент-Джозеф, Мичиган, США), подключенного к газовому хроматографу Agilent 7890 A (Agilent Technologies, Пало-Альто, Калифорния, США). Хроматографическое разделение проводили с помощью капиллярной колонки Rxi-5SilMS 30 м × 0,25 мм (id) × 0,25 мкм (df) (Рестек, Бельфонте, Пенсильвания). Объем впрыска был установлен на 1 мкл с разделением 10, температура инжектора 280°C. Газ-носитель - гелий (6,0, НИИКМ, Россия) со скоростью потока 1,2 мл/мин. Программа GC-печи: 1 мин изотермической выдержки при 50 °C, с шагом 5 °C/мин подъем до 300 °C, изотермическая выдержка при 300 °C в течение 9 мин. Скорость - пятнадцать масс-спектров в секунду в диапазоне  $m/z$  15-900. Температура в источнике ионизации 200 °C, энергия ионизации (EI) 70 эВ. Разрешающая способность 25 000 позволила определить элементный состав анализируемых веществ с точностью до 5 ppm. Программное обеспечение ChromaTOF® (версия 5.53, корпорация LECO) было применено для сбора спектров, обработки

данных и общего управления системой. Идентификацию обнаруженных соединений проводили с использованием доступных стандартов, а также библиотеки масс-спектров NIST20 для поиска сходства и проверки индексов удерживания. Количественное определение проводилось только для моногалогенированных соединений в соответствии с доступностью стандартов. Относительные количества обнаруженных соединений рассчитывали с использованием площадей их хроматографических пиков, реконструированных с использованием значений  $m/z$  их характеристических ионов, которые в большинстве случаев были их молекулярными ионами.

### **2.2.3 Дополнительное оборудование**

Взвешивание необходимых реактивов проводили на весах Ohaus AR2140 Adventure Scale (Ohaus Corporation, США; наибольший предел взвешивания – 210 г, точность – 0,0001 г) и Mettler Toledo XP205 Delta Range Balance (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария; наибольший предел взвешивания – 210 г, точность – 0,01 мг).

Концентрирование анализируемой пробы, растворенной в дихлорметане проводили на ротационном испарителе Heidolph LABOROTA 4000 efficient/HB/G1 (Heidolph Instruments, Германия; скорость вращения от 20 до 270 об/мин, нагрев бани от 20 °С до 180 °С) или в нагревательном модуле Reacti-Therm™ Heating and Stirring Modules (Thermo Scientific, США; стабильный нагрев от 10 до 200 °С) в токе азота.

Для наиболее полного растворения исследуемого вещества в воде эксперимент проводился в ультразвуковой ванне Skymen JP-020 3.2L (Skymen International, Китай; мощность нагрева 100 W, мощность ультразвука 120 W, частота 40Hz).

### **2.2.4 Посуда и расходные материалы**

Для проведения реакции использовали плоскодонные коническая колбы КН-1-100-29/32 на 100 мл со шлифом (Русхим, Россия) или стеклянные флаконы – виалы на 50 мл с завинчивающимися крышками (ALWSCI Corporation, Китай).

Для проведения жидкость-жидкостной экстракции использовали делительные воронки на 100 мл (Normag, Германия), а для сбора и последующего концентрирования органической фракции на ротационном испарителе стеклянные остродонные колбы на 50 мл О-50-14/23 (Русхим, Россия).

Для отбора аликвот проб использовали механические одноканальные дозаторы Proline Plus с изменяемым объемом дозирования 10–100/20–200/100–1000/1000–5000 мкл (Sartorius, Германия) с наконечниками без фильтра ВЮНІТ на 100/200/1000/5000

мкл (Sartorius, Германия).

Для внесения микроколичеств внутреннего пердеитерированного стандарта использовали хроматографический шприц на 10 мкл (Hamilton, США).

Для отделения органической фракции от сульфата натрия после осушения использовали бумажные обеззолненные фильтры «Синяя лента» (Русхим, Россия, d=9 см).

Для анализа на хроматографе с автосемплером использовали стеклянные прозрачные виалы на 2 мл (MACHEREY-NAGEL (MN), Германия) и виалы для анализа методом Headspace на 20 мл (Thermo Scientific, США).

### **2.3 Условия и техника эксперимента**

#### **2.3.1 Приготовление рабочих растворов**

1) Исходный раствор авобензона (раствор 1)

100 мг авобензона растворили в 100 мл ацетонитрила. Концентрация авобензона составила 1 мг/мл.

2) Раствор гидрофосфата натрия (раствор 2)

11,866 г двуводного гидрофосфата натрия  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (или 23,88 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) растворили в 1 л дистиллированной воды. Концентрация гидрофосфата натрия составила 0,0667 М.

3) Раствор дигидрофосфата калия (раствор 3)

9,072 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  растворили в 1 л дистиллированной воды. Концентрация дигидрофосфата калия составила 0,0667 М.

4) Фосфатный буферный раствор, рН 7 (раствор 4)

612 мл раствора 2 поместили в мерную колбу на 1 л и довели до метки р-ом 3.

5) Раствор йодида калия для титрования (раствор 5)

10 г йодида калия растворили в 100 мл дистиллированной воды. Массовая доля йодида калия составила 100 мг/мл.

6) Раствор серной кислоты для титрования (раствор 6)

5,6 мл концентрированной серной кислоты разбавили дистиллированной водой до 100 мл. Концентрация кислоты составила 1 моль/л.

7) Раствор крахмала для титрования

1 г крахмала растворили в 10 мл дистиллированной воды. Полученный раствор прибавили к 90 мл кипящей воды, тщательно перемешали.

8) Раствор тиосульфата натрия

24,80 г тиосульфата натрия растворили в 1 л очищенной воды. Концентрация тиосульфата натрия составила 0,1 моль/л.

9) Раствор бромида калия

100 мг бромида калия растворили в 100мл дистиллированной воды. Концентрация бромида калия составила 1 мг/мл.

10) Раствор йодида калия

100 мг йодида калия растворили в 100мл дистиллированной воды. Концентрация йодида калия составила 1 мг/мл.

11) Раствор сульфата меди

100 мг безводного сульфата меди растворили в 100 мл дистиллированной воды. Концентрация сульфата меди составила 1 мг/мл.

12) Раствор сульфита натрия

1,69 г  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  перенесли в мерную колбу на 100 мл и довели до метки дистиллированной водой. Концентрация подобрана таким образом, чтобы в 0,2 мл реактива содержалось 3,38 мг соли - эквивалентных количеству активного хлора в смеси.

### **2.3.2 Определение массовой концентрации активного хлора**

Определение массовой концентрации активного хлора при помощи титрования согласно ГОСТ 11086-76.

20 мл коммерческого раствора гипохлорита натрия перенесли в мерную колбу на 200 мл, довели объем раствора водой до метки и тщательно перемешали. 10 мл полученного раствора перенесли в коническую колбу, прибавили 10 мл раствора йодида калия (р-р 5), затем 20 мл раствора серной кислоты (р-р 6), перемешали и поместили в темное место. Через 5 минут титровали выделившийся йод раствором тиосульфата натрия до светло-желтой окраски, затем прибавили 2 мл раствора крахмала и продолжали титрование до обесцвечивания раствора. За результат титрования принималось среднее арифметическое результатов трех параллельных определений.

По результатам трех параллельных экспериментов на титрование трех подготовленных проб израсходовали 11,125 мл тиосульфата натрия. Массовую концентрацию активного хлора (X), г/л, вычисляли по формуле:

$$X = \frac{V \cdot 0.003545 \cdot 100 \cdot 1000}{10 \cdot 10}$$

где V - объем раствора тиосульфата натрия концентрации 0,1 М, израсходованный на титрование, мл;

0,003545 - масса активного хлора, соответствующая 1 мл раствора тиосульфата натрия концентрации 0,1 М, г.



Таким образом, массовая концентрация активного хлора в гипохлорите натрия составила 39,4 г/л (40 г/л).

### ***2.3.3 Водное хлорирование авобензона***

К 40 мл фосфатного буферного раствора (рН 7) добавляли 0,8 мл раствора авобензона, с концентрацией 0,5 мг/мл и 0,05 мл гипохлорита натрия, с концентрацией активного хлора 40 г/л, что соответствует соотношению авобензон: активный хлор 1:5. Реакционную смесь непрерывно перемешивали в темноте при комнатной температуре, отбирая аликвоты по 10 мл спустя 1 час, 8 часов, 24 часа и 4 суток. Останавливали протекание реакции, добавляя  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , после чего трижды экстрагировали 3 мл дихлорметана, добавляли дейтерофенантрен в качестве внутреннего стандарта и анализировали методом ГХ/МС.

### ***2.3.4 Хлорирование авобензона в присутствии неорганических солей***

К 40 мл фосфатного буферного раствора (рН 7) добавляли 0,8 мл раствора авобензона, с концентрацией 0,5 мг/мл; 0,05 мл гипохлорита натрия, с концентрацией активного хлора 40 г/л, что соответствует соотношению авобензон : активный хлор 1:5 и соответствующий раствор неорганической соли в соотношении 1:1 к авобензону:

**KBr** – 0,31 мл;

**KI** – 0,43 мл;

**CuSO<sub>4</sub>** – 0,41мл;

**NH<sub>4</sub>Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•12H<sub>2</sub>O** – 0,62 мл.

Реакционную смесь непрерывно перемешивали в темноте при комнатной температуре, отбирая аликвоты по 10 мл спустя 1 час, 8 часов, 24 часа и 4 суток. Останавливали протекание реакции, добавляя  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , после чего трижды экстрагировали 3 мл дихлорметана, добавляли дейтерофенантрен в качестве внутреннего стандарта и анализировали методом ГХ-МС.

### ***2.3.5 Водное бромирование авобензона***

40 мл фосфатного буфера помещали в колбу объемом 100 мл, куда добавляли 0,4 мл раствора авобензона в ацетонитриле (400 мкг авобензона) и 0,5 мл раствора KBrO (10 эквивалентов гипобромита). Реакционную смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавляли ~2 мг сульфита натрия, чтобы погасить избыток активного брома. Аликвоту 10 мл реакционной смеси подкисляли 10%

- ной серной кислотой до pH 2 и 3 раза экстрагировали 3 мл дихлорметаном. Затем раствор NaOH (10%) добавляли в пробы воды до pH 11 и экстракцию дихлорметаном (3 мл) повторяли 3 раза. Экстракты высушивали над сульфатом натрия, объединяли и концентрировали до 0,1 мл. Аналогично был проведен эксперимент с добавлением соли меди (210 мкг CuSO<sub>4</sub>). Добавляли дейтерированный стандарт и анализировали методом ГХ-МС.

### ***2.3.6 Анализ методом ГХ-МС проб из бассейнов с пресной и морской водой***

Отбор проб был проведен в начале июня 2019 года в аквапарке в Словении, который работает весь год и предлагает широкий выбор водных развлечений в крытых и открытых бассейнах с морской и пресной водой. Поскольку нас интересовала не конечная концентрация ТГМ, а наиболее распространенные продукты хлорирования авобензона, pH, T и проводимость не измерялись, а были получены от официальных учреждений. Случайные пробы объемом 0,5 л были собраны в 2 бассейнах, один из которых был заполнен пресной водой, а другой-морской водой, и хранились в холодильнике до проведения анализа. Пробы воды (0,5 л) подкисляли 10% - ной серной кислотой до pH 2 и 3 раза экстрагировали 20 мл дихлорметана. Затем раствор NaOH (10%) добавляли в пробы воды до pH 11 и экстракцию дихлорметаном (20 мл) повторяли 3 раза. Экстракты высушивали над сульфатом натрия, объединяли и концентрировали до 0,1 мл. Добавляли дейтерированный стандарт и анализировали методом ГХ-МС.

### ***2.3.7 Водное хлорирование ресвератрола***

В две колбы (бланк и реакционная смесь) с 250 мл фосфатного буферного раствора (pH 7,2) добавили стандарт ресвератрола до конечной концентрации 3,04 мг/л. Их поставили на ультразвуковую ванну на 10 мин. Затем в одну колбу добавили гипохлорит натрия для достижения концентрации активного хлора 3 мг/л и снова поставили на ультразвуковую ванну на 60 минут. Реакцию останавливали тиосульфатом натрия. Затем проводили твердофазную экстракцию с использованием картриджей Supelclean ENVI-18. Условия экстракции были следующими: 5 мл метанола, 5 мл деионизированной воды, подача пробы (pH 2, серная кислота) со скоростью потока 5 мл/мин, промывка 10 мл деионизированной воды, сушка в течение 30 мин в потоке азота, элюирование 10 мл метанола и окончательное выпаривание до 500 мкл. Для анализа GC-MS было взято 200 мкл. К другой порции 100 мкл экстракта добавляли 100 мкл деионизированной воды. После центрифугирования был проведен ВЭЖХ-МС анализ.

### **2.3.8 Водное хлорирование лимонена**

Для приготовления реакционной смеси лимонен:активный хлор 2:1 раствор лимонена (95 мкл, концентрация 0,05 г/л) и 2,95 мкл раствора гипохлорита натрия с концентрацией активного хлора 0,025 г/л были добавлены к 10 мл фосфатного буфера (рН 7). Аналогичным образом было подготовлено шесть образцов и один бланк-образец (без лимонена). Реакционные смеси выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 5, 10, 15, 30, 45, и 60 минут. Для удаления оставшегося активного хлора был добавлен избыток сульфита натрия. Аликвоту (5 мл) переносили в виалу на 20 мл для анализа методом Headspace, добавили 2 г NaCl и плотно закрыли завинчивающийся крышкой с септой. Останавливали протекание реакции, добавляя Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, после чего экстрагировали 5 мл дихлорметана, добавляли пердейтерофенантрен в качестве внутреннего стандарта и анализировали методом ГХ-МСВР. Аналогичным образом параллельно проводили эксперимент по водному хлорированию лимонена с разным соотношением субстрата к активному хлору: 5:1, 2:1, 1:1, 1:2 и 1:5.

### **2.3.9 Водное хлорирование/бромирование галобензолов**

В стеклянных флаконах объемом 50 мл готовили по 10 мл рабочих растворов хлорированных, йодированных или бромированных субстратов, растворенных в метаноле с концентрацией 50 мг/л из исходных растворов (5 г/л) с использованием буферного раствора с рН 7,2. Исходные растворы гипохлорита или гипобромита натрия добавляли к раствору субстрата для достижения концентрации активного хлора или брома 5, 10, 25, 50 и 250 мг/л, соответствующей соотношению хлора или брома к субстрату – 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:5. Реакция протекала в темноте при комнатной температуре и продолжалась 45 мин. Затем реакцию останавливали добавлением 20 мкл 0,01 М раствора тиосульфата натрия. Время реакции было оптимизировано в серии экспериментов с соотношением субстрат-хлор (бром) 5:1 путем прекращения реакции через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин, чтобы получить максимальное количество различных ППД и избежать продвинутых стадий хлорирования с разрушением ароматического кольца. Затем смесь подкисляли серной кислотой до рН 2 и экстрагировали 4 мл дихлорметана путем энергичного встряхивания в течение 5 мин. Слой дихлорметана (1 мл) высушивали безводным сульфатом натрия, концентрировали до 0,5 мл в потоке азота и переносили в стеклянный флакон на 2 мл для дальнейшего анализа ГХ-МСВР.

### **2.3.10 Оценка токсичности продуктов водного хлорирования авобензона, ресвератрола и лимонена<sup>3</sup>**

Токсичность авобензона и солнцезащитных средств на его основе, ресвератрола, лимонена и смесей побочных продуктов их хлорирования определяли с использованием жидкой высушенной люминесцентной бактерии *Vibrio fischeri* NRRL-B-11177 от производителя Dr. Lange GmbH (Дюссельдорф, Германия) с системой LUMIStox 300 (Dr. Lange GmbH, Дюссельдорф, Германия) в соответствии с международным стандартом (ISO 11348-2, 2007). Конечную точку токсичности определяли как снижение свечения после инкубации в присутствии выбранного соединения. pH всех протестированных водных образцов был доведен до 7 с помощью соляной кислоты или гидроксида натрия, во избежание возможных побочных эффектов из-за различных значений pH. Аликвоту *V. fischeri* добавляли в каждый флакон в две параллели и немедленно измеряли люминесценцию. Затем отобранный образец водного раствора хлорированного ресвератрола добавляли во флакон с бактериями и термостатировали при температуре  $15 \pm 1^\circ\text{C}$ . Люминесценцию бактерий в образце измеряли после 30-минутной экспозиции. Ингибирование люминесценции (с 95%-ным доверительным пределом) было рассчитано с использованием модели, поддерживаемой компьютерным программным обеспечением. Холостые тесты проводились с 2%-ным содержанием хлорида натрия и хлорной воды без ресвератрола или солнцезащитного крема. Результаты для каждой концентрации были рассчитаны как процент ингибирования по отношению к контролю.

---

<sup>3</sup> Токсикологические исследования были проведены совместно с научной группой проф. Полонцы Трешше (Люблянский университет, Факультет здравоохранения, Словения)

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ<sup>4</sup>

### 3.1 Водное хлорирование ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей

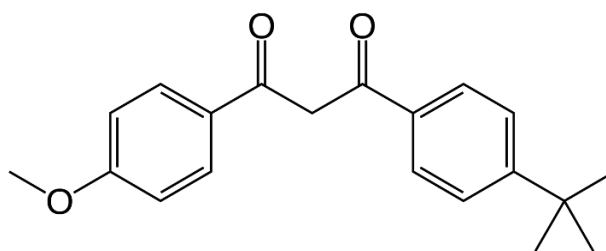
4-трет-бутил-4'-метокси-добензоилметан или авобензон является производным добензоилметана. Это малорастворимое в воде вещество. Он обладает способностью поглощать ультрафиолетовый свет в широком диапазоне длин волн с максимумом 357 нм и входит во многие коммерчески доступные солнцезащитные составы, которые используются в качестве солнцезащитных кремов широкого спектра действия. Авобензон очень чувствителен к свету, чтобы повысить его стабильность и длительность действия, в солнцезащитный продукт добавляют фотостабилизаторы.

Авобензон является наиболее распространенным UVA-фильтром (400-320 нм) в рецептурах солнцезащитных кремов, продается под торговыми названиями Parsol 1789 или Eusolex 9020. Он входит в состав многочисленных солнцезащитных средств и разрешен к использованию Европейской комиссией по здравоохранению [180]. Авобензон существует как в енольной, так и кетоновой таутомерной форме. В составах солнцезащитных средств авобензон присутствует преимущественно в енольной форме, которая обладает максимальным поглощением на длинах волн в диапазоне от 350 до 365 нм в зависимости от используемого растворителя [70]. Его дикетоформа, напротив, поглощает в области UVC и, следовательно, неэффективна в качестве UVA или UVB фильтра. При воздействии ультрафиолетового излучения он расщепляется на активные вещества и фотоаддукты [181], вызывая фотоаллергические реакции [182].

---

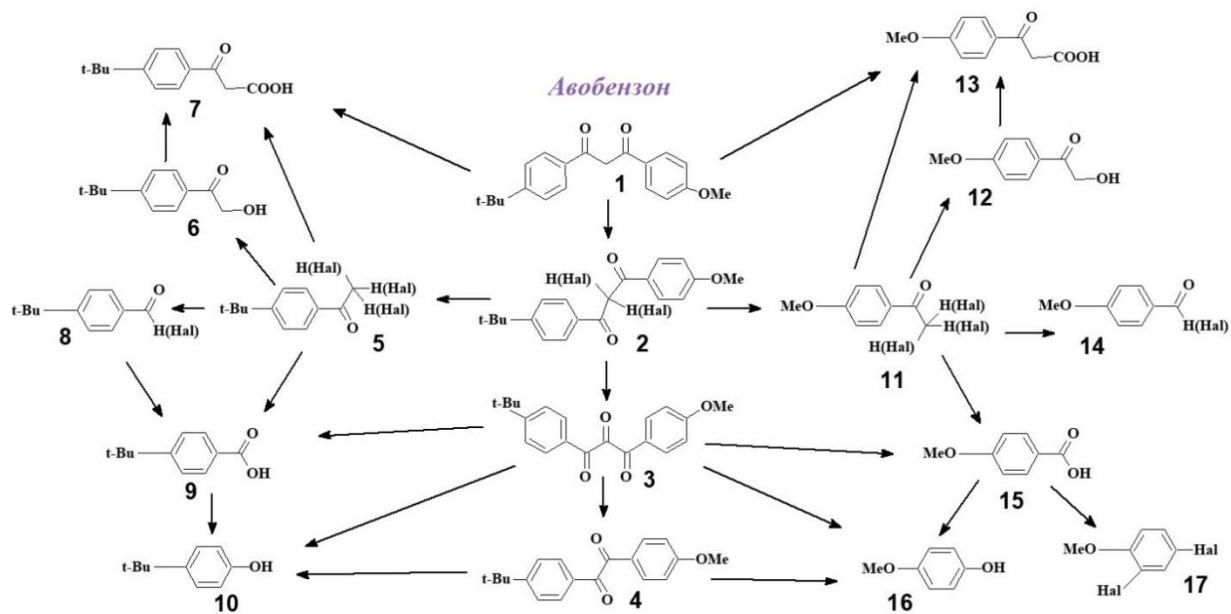
<sup>4</sup> При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которой, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

- 1) Детенчук Е.А., Чэнь Ц., Полякова О.В., Требше П., Покрышкин С.А., Лебедев А.Т. Исследование водного хлорирования ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей методом газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения // Масс-спектрометрия. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 226-232 // Перевод: Detenchuk E.A., Chen J., Polyakova O.V., Trebse P., Pokryshkin S.A., Lebedev A.T. Study of the Aquatic Chlorination of UV Filter Avobenzone in the Presence of Inorganic Salts by Gas Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry // Journal of Analytical Chemistry. — 2019. — Т. 74. — С. 1271-1276.
- 2) Lebedev A.T., Kralj M.B., Detenchuk E.A., Polyakova O.V., Trebse P., Pokryshkin S.A. Identification of avobenzone by-products formed by various disinfectants in different types of swimming pool waters // Environmental International. — 2020. — Т. 137. — С. 105495.
- 3) Detenchuk E.A., Trebse P., Marjanović A., Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Kralj M.B., Lebedev A.T. Transformation of resveratrol under disinfection conditions // Chemosphere. — 2020. — Т. 260. — С. 127557.
- 4) Detenchuk E.A., Mazur D.M., Latkin T.B., Lebedev A.T. Halogen substitution reactions of halobenzenes during water disinfection // Chemosphere. — 2022. — Т. 295. — P. 133866.
- 5) Lebedev A.T., Detenchuk E.A., Latkin T.B., Kralj M.B., Trebse P. Aqueous Chlorination of D-Limonene // Molecules. — 2022. — Т. 27. — P. 2988.



**Рис. 26.** Структурная формула молекулы авобензона.

Чем сложнее структура исходного соединения, тем больше ассортимент продуктов его водного хлорирования. Учитывая разнообразие возможных реакционных частиц в условиях водного хлорирования [90], не всегда очевидно даже образование первичных продуктов [121,183–185]. Все пять экспериментов с разными добавками приводили к принципиально одинаковому набору продуктов трансформации авобензона. Важным отличием было образование бромированных и йодированных соединений в случае добавок бромида и йодида калия соответственно. Тем не менее, и эти соединения принадлежат к тем же классам органических соединений, что и их хлорированные аналоги. Поэтому направления трансформации авобензона во всех экспериментах можно представить единой схемой (Схема 1).



**Схема 1.** Основные направления трансформации авобензона под действием гипохлорита натрия в воде в условиях эксперимента

Поскольку стандарты идентифицированных продуктов отсутствовали, количественные характеристики (количество продуктов в реакционной смеси) не может рассматриваться в абсолютных величинах (Таблица 2). Исключение составляет сам

авобензон и два его первичных хлорированных производных (2 и 3), которые ранее были специально синтезированы [129], а их факторы отклика относительно пердейтерофенантрена измерены. Тем не менее, сравнение относительных выходов тех или иных продуктов в зависимости от природы добавки в реакционную смесь правомерно, и позволяет сделать выводы о специфике той или иной реакции в условиях эксперимента.

Реакция начинается (Схема 1) с хлорирования молекулы авобензона (1) по метиленовой группе, в результате чего получаются моно- (2a) и дихлорзамещенные (2b) молекулы. Эти продукты впервые были отмечены в работах [183,184], однако их правильная структура была установлена позже на основе экспериментов ГХ-МС и МС/МС [127,129]. Это важный момент, поскольку, казалось бы, очевидное электрофильное замещение в бензольное кольцо, активированное метоксильной группой, не идет. Хлор взаимодействует с двойной связью енольной формы авобензона (Схема 1). В реакции с добавкой брома зарегистрированы аналогичные бром и хлорбромпроизводные (Таблица 2). Они возникают в результате нуклеофильного замещения хлора на бром или взаимодействия авобензона с гипобромитом, образующимся при окислении бромид-аниона активным хлором. Аналогичные йод-производные не зарегистрированы. Либо они не образуются вовсе, либо достаточно быстро трансформируются далее. Как видно из данных, представленных в Таблице 1, количество авобензона и его первичных продуктов водного хлорирования очень сильно зависит от природы добавленного неорганического иона. В частности, исходный авобензон через четверо суток оставался в трехкратном количестве в случае добавок йодидов и бромидов, и в пятикратном при добавлении ионов меди. Добавка ионов железа практически не влияла на степень конверсии. Концентрации первичного продукта реакции (моноклоравобензона 2a) оказались существенно выше в присутствии солей металлов. Аналогичная ситуация наблюдалась и с дихлоравобензоном 2b. Значительно меньшее количество этого соединения в случае реакции с добавкой бромидов объясняется образованием аналогичных бром, хлорбром, и дибром производных авобензона (2c-e). Ни в одном из экспериментов не удалось детектировать первичные продукты с внедрением галогена в ароматическое ядро, т.е. реакция электрофильного присоединения по двойной связи явно доминирует над реакцией электрофильного замещения в бензольном ядре, что отмечалось ранее [127,129].

**Таблица 2.** Продукты хлорирования авобензона гипохлоритом натрия в течение 4 суток в дистиллированной воде, с добавлением ионов Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, Cu<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>, мг.

№	№ на схеме 1	Название вещества	RT, мин	H <sub>2</sub> O	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	<b>17a</b>	1-хлор-4-метоксибензол	8.51	15	0.4	0.1	5	-
2	<b>17b</b>	1-бром-4-метоксибензол	9.87	-	1	-	-	-
3	<b>16</b>	4-гидроксианизол	10.14	0.3	1	0.1	0.2	-
4	<b>14a</b>	4-метоксибензальдегид	10.74	15	8	13	4	13
5	<b>17c</b>	2,4-дихлоранизол	11.16	0.3	-	-	0.002	-
6	<b>10</b>	4-трет-бутилфенол	11.22	11	12	1	13	-
7	<b>8a</b>	4-трет-бутилбензальдегид	11.56	0.14	0.07	0.13	0.04	40
8	<b>11a</b>	4-ацетиланизол	12.09	14	39	1800	8	81
9	<b>14b</b>	4-метоксибензоил хлорид	12.28	26	180	9	5	130
10	<b>12</b>	α-гидрокси-4-метоксиацетофенон	12.37	1	4	1	1	-
11	<b>5a</b>	4-трет-бутилацетофенон	12.93	18	50	900	9	66
12	<b>6</b>	α-гидрокси-4-трет-бутилацетофенон	13.03	28	200	28	16	-
13	<b>15</b>	4-метоксибензойная кислота	13.04	1200	960	320	390	110
14	<b>8b</b>	4-трет-бутилбензоил хлорид	13.15	4	5	0.4	7	-
15	<b>9</b>	4-трет-бутилбензойная кислота	14.09	2000	1600	820	740	450
16	<b>11b</b>	α-хлор-4-метоксиацетофенон	14.93	5600	1100	96	2300	840
17	<b>5b</b>	α-хлор-4-трет-бутилацетофенон	15.64	3400	670	45	1600	710
18	<b>11c</b>	α,α-дихлор-4-метоксиацетофенон	15.77	1300	12	5	750	4600
19	<b>11d</b>	α-бром-4-метоксиацетофенон	15.91	-	230	-	-	-
20	<b>13</b>	4-метоксибензоил уксусная кислота	16.03	13	16	4	16	-
21	<b>5c</b>	α,α-дихлор-4-трет-бутилацетофенон	16.39	380	7	3	360	4200
22	<b>5d</b>	α-бром-4-трет-бутилацетофенон	16.58	-	120	-	-	-
23	<b>7</b>	4-трет-бутилбензоил уксусная кислота	16.62	27	57	13	80	-
24	<b>11e</b>	α-йод-4-метоксиацетофенон	17.19	-	-	1	-	-



1	2	3	4	5	6	6	8	9
25	<b>5e</b>	$\alpha$ -йод-4-трет-бутилацето- фенон	17.81	-	-	0.5	-	-
26	<b>4</b>	ArCOCOAr' <sup>5</sup>	23.99	64	57	100	87	170
27	<b>3</b>	ArCOCOCOAr' <sup>6</sup>	25.10	9	150	120	45	4200
28	<b>2a</b>	Хлор-авобензон	25.82	14000	19000	9700	70000	230000
29	<b>1</b>	Авобензон	25.99	25000	72000	79000	120000	21000
30	<b>2b</b>	Дихлор-авобензон	26.19	64000	1200	97000	239000	103000
31	<b>2c</b>	Бром-авобензон	26.55	-	33000	-	-	-
32	<b>2d</b>	Хлор-бром-авобензон	26.75	-	10000	-	-	-
33	<b>2e</b>	Дибром-авобензон	27.49	-	3700	-	-	-

Гидролиз галогенпроизводных авобензона **2 а-е** приводит к трикетону **3**, который в свою очередь выбрасывает молекулу СО с образованием дикетона **4**. Количество этих продуктов (**3** и **4**) заметно больше в присутствии любых добавок. Особенно высокие уровни трикетона отмечаются в реакции с ионами железа (Таблица 2).

Основным направлением деструкции углеродного скелета исходного авобензона в условиях водного хлорирования является разрыв связи СО-СХ<sub>2</sub> с обеих сторон от метиленовой группы. Он приводит к возникновению двух наборов производных, отличающихся исключительно природой заместителя в бензольном ядре (трет-бутильная или метокси-группы). Это - замещенные фенолы, ацетофеноны, альдегиды, кислоты. Наиболее представительную группу составляют ацетофеноны **5-7** и **11-13**. Пара незамещенных ацетофенонов (с трет-бутильным и метоксильным заместителями **5a** и **11a**) особенно характерна для реакции хлорирования авобензона в присутствии йодидов. В этом случае концентрации этих продуктов частичного восстановления практически на два порядка выше, чем в альтернативных реакциях (Таблица 2). Уровни замещенных ацетофенонов с гидроксильной или карбоксильной группой в  $\alpha$ -положении (соединения **6, 7, 12, 13**) не высоки, но во всех случаях образование трет-бутильных производных более выгодно. При этом в присутствии солей железа эти соединения не образуются вовсе или быстро трансформируются далее. Доминирующими среди ацетофенонов являются  $\alpha$ -хлор производные (**5b** и **11b**), причем максимальные уровни этих соединений зарегистрированы в случае проведения реакции без добавок солей, а минимальные при

<sup>5</sup> 1-(4-метоксифенил)-2-(4-трет-бутилфенил)этан-1,2-дион

<sup>6</sup> 1-(4-метоксифенил)-3-(4-трет-бутилфенил)пропан-1,2,3-трион

добавлении йодидов. Высокие концентрации  $\alpha,\alpha$ -дихлор производных ацетофенонов вновь отмечаются для реакции без добавок. Однако наибольшие концентрации отмечены в условиях реакции с добавками ионов железа (Таблица 2). Трихлорированные ацетофеноны надежно не зафиксированы ни в одном из экспериментов, однако в единичных опытах были детектированы следовые количества этих соединений. В экспериментах с добавками бромидов зафиксированы значительные количества  $\alpha$ -бром замещенных ацетофенонов **5d** и **11d**, а в реакции с йодидами удалось надежно идентифицировать пару  $\alpha$ -йод замещенных ацетофенонов, хотя и в очень низких концентрациях. Побочные продукты хлорирования с атомами йода в составе молекулы достаточно редки [185], и каждое новое их наблюдение является весьма важным. В частности, в наших предыдущих экспериментах с водным хлорированием органических соединений в присутствии йодидов [186] зарегистрировать йодпроизводные не удавалось. Учитывая, что  $\alpha$ -хлорированный ацетофенон - это боевое отравляющее вещество из класса лакриматоров, синтезированное еще в XIX веке [187], этот класс продуктов трансформации авобензона заслуживает самого пристального внимания со стороны токсикологов.

Во всех экспериментах зафиксированы достаточно высокие уровни замещенных бензойных кислот (соединения **9** и **15**). Они могут образовываться непосредственно из первичных продуктов **1-4**, либо в результате галоформной реакции из тригалогенпроизводных. Последний путь менее вероятен, поскольку вторым продуктом галоформной реакции оказываются тригалометаны, а их не удалось зафиксировать ни в одном эксперименте, даже с помощью парофазного пробоотбора.

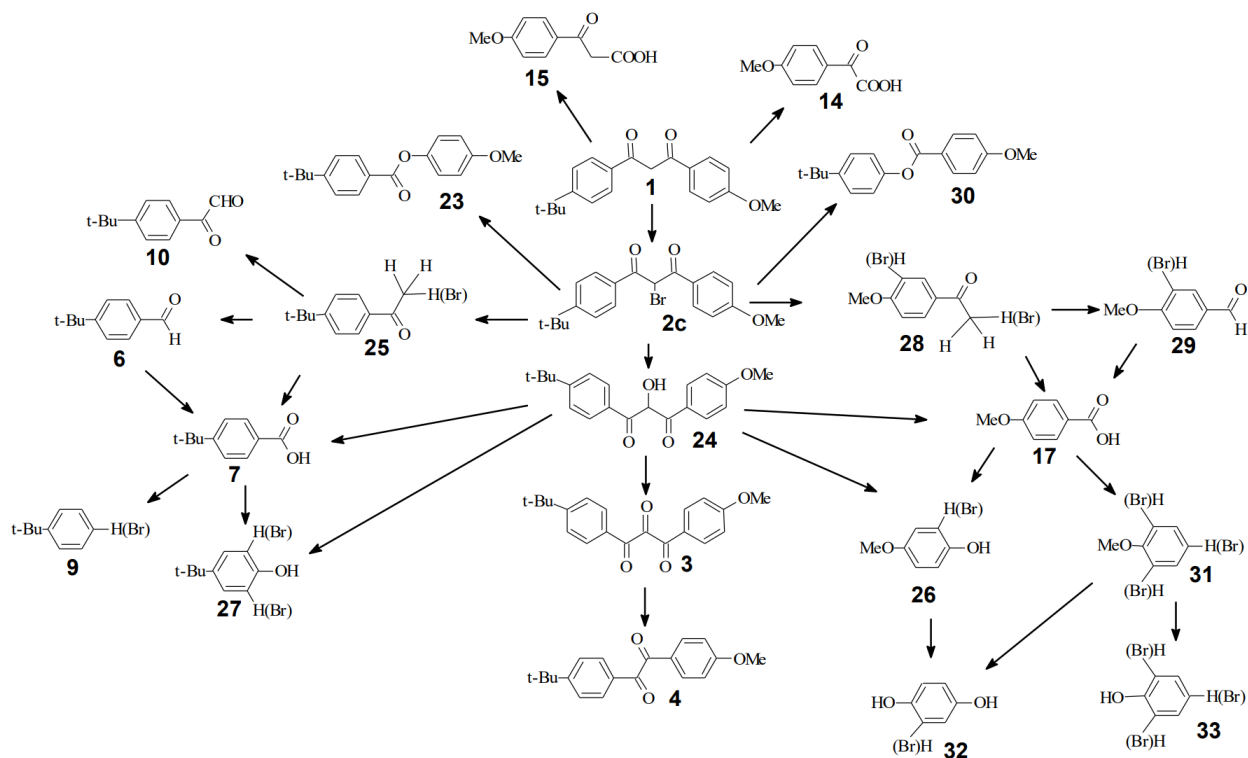
Концентрации метоксизамещенного бензальдегида **14a** примерно одинаковы во всех экспериментах, а вот трет-бутил замещенный бензальдегид **8a** в случае добавки ионов железа присутствует в концентрациях на два-три порядка выше, чем в других образцах. Уровни замещенных бензоилхлоридов высоки для реакций с добавками брома и железа в случае метоксипроизводного **14b**. Напротив, добавка ионов железа приводит к полному исчезновению хлорангидрида трет-бутилбензойной кислоты **8b** из реакционной смеси. Важная с экологической точки зрения группа фенолов представлена двумя замещенными фенолами **10** и **16**, причем уровни трет-бутилзамещенного фенола на порядок выше, чем метоксизамещенного, а в случае добавок солей железа фенолы не обнаружены. В проведенной серии экспериментов не удалось детектировать анизол и трет-бутилбензол, которые наблюдались ранее [127,129,188]. Тем не менее, в условиях

реакции образовывались продукты электрофильного замещения в анизоле: хлор-, дихлор- и броманизол, причем максимальные концентрации хлорированных анизолов обнаружены именно в случае реакции без всяких добавок. Важно, что электрофильное замещение в ароматическом кольце идет только на этой достаточно поздней стадии трансформации исходного авобензона.

Отсутствие в реакционных смесях летучих продуктов реакции, вероятно, связано с недостаточным количеством активного хлора ( $S/Cl = 1:20$ ) для реализации глубоких стадий процесса. Именно по этой причине не удалось зарегистрировать и группу вторичных продуктов, связанную с расщеплением метокси-группы и образованием гидроксипроизводных. Эти соединения наблюдались ранее [127,129,188].

### **3.2 Водное бромирование авобензона**

Бромирование становится все более популярным методом дезинфекции во всем мире, поскольку бром обладает широким спектром действия против микроорганизмов, вирусов, бактерий, грибков и более эффективен против водорослей. Иногда бромиды добавляют в воду перед дезинфекцией активным хлором с целью повышения степени очистки воды, создавая дополнительный мощный реагент. В то же время  $NBrO$  в 25 раз активнее, чем  $HOCl$ , способствует образованию галогенированных производных [20,189]. Схема 2 иллюстрирует основные пути трансформации авобензона в условиях водного бромирования. Схема похожа на представленную выше для хлорирования [129,190]. Однако в этом случае образуются бромированные соединения. Предполагается, что их токсичность выше, чем у аналогичных хлорзамещенных продуктов [11,15,27,191–193]. Полный перечень всех продуктов, образовавшихся в ходе реакций представлен в таблице 5.



**Схема 2.** Основные направления трансформации авобензона под действием гипобромита натрия в воде в условиях эксперимента

**Таблица 3.** Продукты бромирования авобензона (1 час) в дистиллированной воде и с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$ , мг.

№	№ на схеме 2	Название вещества	RT, мин	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{Cu}^{2+}$
1	2	3	4	5	6
1	–	Бромформ	302.303	97	6400
2	19a	Анизол	322.124	8.5	28
3	9a	Трет-бутилбензол	367.669	99	230
4	19d	1-бром-4-метоксибензол	471.214	2.1	29
5	18a	4-гидроксианизол	476.879	7.9	12
6	16a	4-метоксибензальдегид	498.256	26	18
7	32a	гидрохинон	498.565	1.6	18
8	9b	1-бром-4-трет-бутилбензол	508.030	3.0	7.3
9	8a	4-трет-бутилфенол	511.730	35	42
10	6	4-трет-бутилбензальдегид	523.316	47	23
11	12a	4-метоксиацетофенон	540.239	5.5	9.5
12	8c	2-бром-4-трет-бутилфенол	560.240	9.0	7.2

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
13	<b>17</b>	4-метоксибензойная кислота	562.105	140	48
14	<b>32b</b>	2-бром-гидрохинон	564.275	0.8	1.1
15	<b>5a</b>	4-трет-бутилацетофенон	565.483	12	14
16	<b>14</b>	4-метоксифенилоксоуксусная кислота	577.882	3.4	3.8
17	<b>7</b>	4-трет-бутилбензойная кислота	589.428	340	120
18	<b>31a</b>	2,4-дибром-анизол	590.200	140	700
19	<b>26</b>	2-бром-4-гидроксианизол	602.223	0.5	+
20	<b>28a</b>	3-бром-4-метоксибензальдегид	612.712	0.3	0.8
21	<b>15</b>	$\alpha$ -карбокси-4-метоксиацетофенон	635.111	25	1.8
22	<b>31b</b>	2,4,6-триброманизол	645.945	0.1	8.8
23	<b>28b</b>	2-бром-4-метоксиацетофенон	647.508	0.4	2.3
24	<b>33</b>	2,4,6-трибромфенол	653.896	20	4.6
25	<b>28c</b>	$\alpha$ -бром-4-метоксиацетофенон	658.332	5.6	14
26	<b>27</b>	2,6-дихлор-4-трет-бутилфенол	670.598	69	1.3
27	<b>25</b>	$\alpha$ -бром-4-трет-бутилацетофенон	677.931	+	11
28	<b>23</b>	4-трет-бутил-4-метоксифенилбензоат	904.960	5.2	21
29	<b>4</b>	ArCOCOAr' <sup>7</sup>	912.925	280	140
30	<b>3</b>	ArCOCOCOAr' <sup>8</sup>	970.282	830	210
31	<b>30</b>	4-метокси-4-трет-бутилфенилбензоат	987.709	0.4	110
32	<b>24</b>	ArCOC(OH)COAr' <sup>9</sup>	993.861	49	95
33	<b>1</b>	Авобензон	1021.13	4800	14400
34	<b>2c</b>	Бром-авобензон	1066.18	500	1800

Реакция начинается с замещения атомов водорода метиленовой группы атомами брома с последующим гидролизом и образованием трикарбонильного соединения. Трансформация этих соединений определяет образование всех вторичных продуктов, принадлежащих к двум сериям (из-за двух различных заместителей в ароматических кольцах) ацетофенонов, бензойных кислот, бензальдегидов и фенолов. Показано [127,129,188,190,194], что хлорирование начинается исключительно с электрофильного присоединения к двойной связи енольной формы авобензона. Альтернативные изомерные продукты с галогеном в ароматическом кольце авобензона не были

<sup>7</sup> 1-(4-метоксифенил)-2-(4-трет-бутилфенил)этан-1,2-дион

<sup>8</sup> 1-(4-метоксифенил)-3-(4-трет-бутилфенил)пропан-1,2,3-трион

<sup>9</sup> 1-(4-метоксифенил)-2-гидрокси-3-(4-трет-бутилфенил)пропан-1,3-дион

обнаружены. Несколько галогенированных по бензольному ядру продуктов могут образоваться позже, например, на стадии фенолов. В случае бромирования было обнаружено довольно много бромированных ароматических соединений. Они также образовались в реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце соответствующих фенолов, а также альдегидов и ацетофенонов (соединений **28** и **29**, Табл. 3) в случае сильной электронодонорной метоксигруппы. Также стоит упомянуть бромирование промежуточного анизола с образованием триброманизола (соединение **31**) с последующим его гидролизом с образованием соответствующего трибромфенола (соединение **33**). Добавление солей меди, катализирующих реакцию или реагирующих фотохимически в результате переноса электронов [195], в реакционную смесь привело к значительному увеличению (в 5-10 раз) выхода бромированных продуктов. Громоздкая трет-бутильная группа препятствовала образованию соответствующих бромированных продуктов в кольце. Только 4-трет-бутилфенол, который сам по себе не был обнаружен, будучи реакционноспособным, образовывал соответствующий 2,6-дибром-4-трет-бутилфенол (соединение **27**).

Еще одна важная проблема связана с образованием бромоформа во время водного бромирования авобензона. Галоформы являются хорошо известными конечными продуктами водного хлорирования или бромирования органических субстратов. Они образуются на поздних стадиях реакции по механизму галоформной реакции. В предыдущих исследованиях хлорирования авобензона иногда удавалось детектировать только следы хлороформа. Тем не менее, водное бромирование привело к образованию бромоформа (97 нг). Еще более впечатляющим было 65-кратное увеличение уровня бромоформа во время бромирования в присутствии сульфата меди (6400 нг). После 24 ч бромирования бромоформ становится основным продуктом реакции. Принимая во внимание его высокую токсичность, этот результат вызывает серьезную озабоченность по поводу применения бромирования для обеззараживания воды. В таблице 4 представлены токсикологические характеристики основных представителей тригалометанов.

**Таблица 4.** Токсикологические характеристики основных представителей тригалометанов [11,196]

Название	Формула	ПДК, мкг/л [196]	Цитотоксическая концентрация (С), мг/кг [11]	K <sub>ow</sub> [197]
Хлороформ	CHCl <sub>3</sub>	60	6,0 × 10 <sup>-3</sup>	1,97
Бромдихлорметан	CHBrCl <sub>2</sub>	10	4,0 × 10 <sup>-3</sup>	2,09
Дибромхлорметан	CHBr <sub>2</sub> Cl	10	7,5 × 10 <sup>-4</sup>	2,23
Бромоформ	CHBr <sub>3</sub>	20	1,0 × 10 <sup>-4</sup>	2,37

Таблица 5 содержит перечень ППД в результате реакций хлорирования и бромирования авобензона в различных условиях. Соединения делятся на три группы в зависимости от надежности их идентификации. Группа 1 включает идентифицированные соединения, для которых были доступны стандарты. Эти соединения также были определены с использованием метода внутреннего стандарта с предварительным установленным фактором отклика. Группа 2 содержит соединения, спектры которых были в библиотеке NIST 17 или в нашей частной библиотеке масс-спектров с точными массами. Спектр наиболее подходящего соединения из списка (не обязательно первый) был дополнительно проверен вручную с использованием правил фрагментации органических соединений в условиях электронной ионизации [198,199]. Правильность определения фрагментных ионов была подтверждена точными измерениями массы, позволяющими получить их элементный состав. Группа 3 содержит соединения, для которых в библиотеке не было соответствующих масс-спектров, поэтому пришлось прибегнуть к ручной расшифровке спектров [198,199]. Помимо известных правил фрагментации, мы использовали шаблоны, основанные на схеме фрагментации родственных соединений с подтвержденной структурой, например, оригинального авобензона и его моно- и дигалогенированных производных. Уровни соединений из групп 2 и 3 оценивали с использованием метода внутреннего стандарта и с учетом фактора отклика равного 1.

**Таблица 5.** Полный перечень всех продуктов, образовавшихся в ходе реакций водного хлорирования и бромирования авобензона, нг.

№	№ на схемах	Название соединения	Группа
1	2	3	4
1	1	Авобензон	1
2	<b>2a</b>	Хлор-авобензон	1
3	<b>2b</b>	Дихлор-авобензон	1
4	<b>2c</b>	Бром-авобензон	1
5	<b>2d</b>	Бром, хлор-авобензон	1
6	<b>2e</b>	Дибром-авобензон	1
7	3	1-(4-Метоксифенил)-3-(4-третбутилфенил)-пропан-1,2,3-трион	3
8	4	1-(4- Метоксифенил)-2-(4- третбутилфенил)-этан-1,2-дион	3
9	<b>5a</b>	4-третбутилацетофенон	1
10	<b>5b</b>	$\alpha$ -хлор-4-третбутилацетофенон	2
11	<b>5c</b>	$\alpha,\alpha$ -дихлор-4-третбутилацетофенон	3
12	<b>5d</b>	$\alpha,\alpha,\alpha$ -трихлор-4-третбутилацетофенон	
13	<b>5e</b>	$\alpha,\alpha$ -бром, хлор-4-третбутилацетофенон	
14	<b>6</b>	4-третбутилбензальдегид	1
15	<b>7</b>	4-третбутилбензойная кислота	1
16	<b>8a</b>	2-хлор-4-третбутилфенол	3
17	<b>8b</b>	2,6-дихлор-4- третбутилфенол	3
18	<b>9a</b>	Третбутилбензол	1
19	<b>9b</b>	1-бром-4-третбутилбензол	1
20	<b>10</b>	2-(4-третбутилфенил)-ацетальдегид	2
21	<b>11</b>	2-(4-третбутилфенил)-оксоуксусная кислота	3
22	<b>12a</b>	$\alpha$ -хлор-4-метоксиацетофенон	2
23	<b>12b</b>	$\alpha,\alpha$ -дихлор-4-метоксиацетофенон	3
24	<b>12c</b>	$\alpha,\alpha$ -бром, хлор-4-метоксиацетофенон	3
25	<b>13</b>	$\alpha$ -гидрокси-4-метоксиацетофенон	3
26	<b>14</b>	4-метоксифенилоксуксусная кислота	3
27	<b>15</b>	2-оксо-2-(4-метоксифенил)-пропионовая кислота	3
28	<b>16</b>	4- метоксибензоилхлорид	2
29	<b>17</b>	4-метоксибензойная кислота	1
30	<b>18a</b>	4-гидроксианизол	1
31	<b>18b</b>	2-хлор-4-метоксифенол	2
32	<b>19a</b>	Анизол	1
33	<b>19b</b>	1-хлор-2-метоксибензол	
34	<b>19c</b>	1-бром-4-метоксибензол	1
35	<b>19c</b>	1-бром-2-метоксибензол	1
36	<b>19c</b>	1,3-дибром-4-метоксибензол	2
37	<b>19c</b>	1,3-дибром-2-метоксибензол	2



1	2	3	4
38	<b>20</b>	3,4-дигидроксианизол	3
39	<b>21</b>	2-хлоргидрохинон	2
40	<b>22</b>	2(4)-бром-2(4)-хлоранизол <b>19e</b>	3
41	<b>23</b>	4-третбутилфениловый эфир 4-метоксибензойной кислоты	3
42	<b>24</b>	1-(4-метоксифенил)-2-гидрокси-3-(4-третбутилфенил)пропан-1,3-дион	3
43	<b>25</b>	$\alpha$ -бром-4-третбутилацетофенон	3
44	<b>26a</b>	4-гидроксианизол	2
45	<b>26b</b>	2-бром-4-гидроксианизол	2
46	<b>27a</b>	4-третбутилфенол	1
47	<b>27b</b>	2-бром-4-третбутилфенол	1
48	<b>27c</b>	2,6-дибром-4-третбутилфенол	2
49	<b>28a</b>	4-метоксиацетофенон	1
50	<b>28b</b>	3-бром-4-метоксиацетофенон	3
51	<b>28c</b>	$\alpha$ -бром-4-метоксиацетофенон	3
52	<b>29a</b>	4-метоксибензальдегид	1
53	<b>29b</b>	3-бром-4-метоксибензальдегид	3
54	<b>30</b>	4-метоксифениловый эфир 4-третбутилбензойной кислоты	3
55	<b>31a</b>	2,4-диброманизол	1
56	<b>31b</b>	2,4,6-триброманизол	1
57	<b>32a</b>	Гидрохинон	1
58	<b>32b</b>	2-бромгидрохинон	2
59	<b>33</b>	2,4,6-трибромфенол	1
60	<b>34a</b>	Хлороформ	1
61	<b>34b</b>	Бромформ	1
62	<b>35</b>	$\alpha$ -йод-4-метоксиацетофенон	3
63	<b>36</b>	$\alpha$ -йод-4-третбутилацетофенон	3

\* Без цветового выделения — это соединения в экспериментах по бромированию, выделенные желтым – в различных экспериментах по хлорированию

### 3.3 Анализ пресной и морской воды из бассейнов

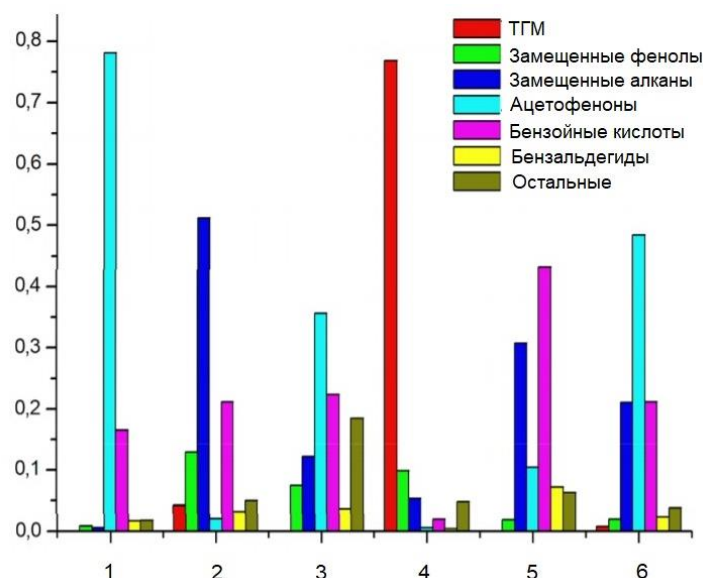
Какие побочные продукты дезинфекции авобензона могут быть обнаружены в обычном бассейне в стандартных условиях его эксплуатации? Для этой цели был проведен анализ образцов воды из двух бассейнов (с пресной и морской водой), который продемонстрировал наличие нескольких соединений, обнаруженных ранее в лабораторных экспериментах в качестве побочных продуктов водного хлорирования авобензона. Сам авобензон обнаружен не был. Установленные соединения и их уровни приведены в таблице 6.

**Таблица 6.** Уровни побочных продуктов в образцах воды плавательных бассейнов (мкг/л).

Название соединения	RT, мин	в пресной воде	в морской воде
4-Третбутилфенол	9.437	4.1	4.2
4-Метоксибензальдегид	9.774	8.0	1.4
4-Третбутилацетофенон	10.120	0.28	–
4-Метоксиацетофенон	10.502	0.8	1.2
4-Метоксибензоилхлорид	10.554	–	1.1
4-Третбутилбензойная кислота	10.830	2.4	80
$\alpha,\alpha$ -дихлор-4-третбутилацетофенон	12.456	–	0.27

Все они могут образовываться из различных природных или антропогенных соединений, включая авобензон. В любом случае, возможное присутствие авобензона определено приведет к повышению уровней этих соединений. Также в воде бассейна были обнаружены следы менее реакционноспособного УФ-фильтра - октокрилена. В лабораторных экспериментах часто доминировали замещенные ацетофеноны. Они присутствовали и в воде плавательного бассейна. Их уровни не были высокими, так как они представляют собой промежуточную группу ППД, трансформирующихся в дальнейшем с образованием соответствующих кислот и фенолов. Кстати, отсутствие метоксибензойной кислоты среди обнаруженных продуктов может быть объяснено высокой склонностью метоксигруппы активировать бензольное кольцо для реакций электрофильного замещения. Поскольку, как уже упоминалось выше, в образцах плавательного бассейна были обнаружены продвинутые продукты трансформации, метоксибензойная кислота может продолжать реагировать с открытием ароматического кольца и образованием высокополярных соединений, не поддающихся ГХ-МС анализу.

Обобщая все результаты по водному хлорированию и бромированию авобензона, следует подчеркнуть следующие моменты. В экспериментах по галогенированию воды, проведенных в дистиллированной и морской воде, а также с добавлением ионов  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ , было выявлено более 60 ППД (рис. 26).



**Рис. 26.** Распределение различных групп ППД в экспериментах по хлорированию и бромированию через 1 ч (1 - хлорирование в дистиллированной воде, 2 - бромирование в дистиллированной воде, 3 – хлорирование с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$ , 4 – бромирование с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$ , 5 - хлорирование с добавлением  $\text{Br}^-$ , 6 - хлорирование с добавлением  $\text{I}^-$ ), выраженное в процентах от конкретной группы соединений.

Добавление  $\text{KBr}$  в реакционную смесь для хлорирования привело к образованию ряда бромированных соединений, токсичность которых, как правило, выше, чем у соответствующих хлорированных соединений [193]. Хотя в реакции с добавлением  $\text{KI}$  не было высоких уровней йодированных продуктов уровни хлорированных продуктов были заметно выше по сравнению с хлорированием без  $\text{KI}$ . Более того, два  $\alpha$ -йодированных ацетофенона были обнаружены ранее в наших экспериментах и в других исследованиях [55,190]. Стоит отметить, что неорганические соли привели к некоторому снижению скорости конверсии исходного авобензона. Этот эффект может включать участие активного хлора в побочных реакциях (например, образование бромата и йодата). Количество возможных реакций и соответствующих продуктов увеличивается при использовании морской воды. Эффект заключается в присутствии многочисленных неорганических ионов и органических соединений, влияющих на основную реакцию водного хлорирования авобензона, катализируя определенные стадии общего процесса или ингибируя их за счет конкурентных реакций активного хлора. Полученные результаты позволяют предположить, что также могут быть обнаружены новые продукты и особенности проведения реакции хлорирования воды при различных значениях pH, температуре или солнечном освещении (в случае открытых бассейнов).

Дальнейшее исследование также должно быть направлено на оценку токсичности выявленных ППД и проведение тщательных количественных экспериментов по поиску способов минимизации их образования при реакции авобензона с активным хлором.

Ингибирование биолюминесценции бактерий *Vibrio fischeri* (*V. fischeri*) широко применяется в качестве быстрого и удобного биотеста для оценки токсического действия органических загрязняющих веществ на окружающую среду. Для прогнозирования токсичности<sup>10</sup> на растворы солнцезащитных косметических средств, подвергнутые хлорированию, и контрольные растворы (без хлорирования) воздействовали инфракрасным излучением в течение одного часа с помощью UVA/UVB света, а затем тестировали на бактериях *Vibrio fischeri*. В таблице 7 показано, что водное хлорирование авобензона увеличивает токсичность в случае чистого вещества на 7,7% (AVO), а в составе солнцезащитных средств на 19,1% (H30), 36,7% (G30) и вплоть до 58,6% (N30). Эти результаты ясно демонстрируют, что токсичность множества побочных продуктов дезинфекции выше, чем у исходной молекулы УФ-фильтра. Токсичность смеси зависит от сочетания нескольких образующихся побочных продуктов. А поскольку сходные молекулы, вероятно, обладают сходными свойствами и связываются с одной и той же группой белков, химическое сходство часто является хорошим ориентиром для определения биологического действия органической молекулы [200]. Следовательно, можно предположить, что хлорированные ацетофеноны и фенолы, замещенные в бензольном кольце, должны обладать некоторой токсичностью, сходной с их незамещенными аналогами. Стоит напомнить, что  $\alpha$ -хлорацетофенон является боевым отравляющим веществом, известным с XIX века [187].

**Таблица 7.** Ингибирование биолюминесценции *V. fischeri* водной хлорирующей смесью стандарта авобензона и солнцезащитных косметических средств с авобензоном через 30 мин.

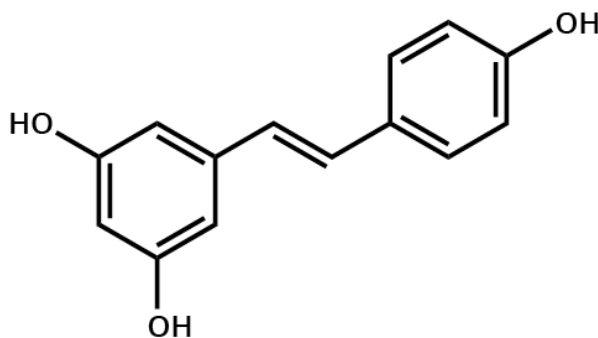
Шифр образца	Ингибирование биолюминесценции <i>V. Fischeri</i> , %		
	Контрольные образцы	Подвергшиеся хлорированию	$\Delta$
<b>AVO</b>	86,6 $\pm$ 0,3	94,3 $\pm$ 0,1	7,7
<b>H30</b>	60,6 $\pm$ 0,8	79,7 $\pm$ 0,5	19,1
<b>G30</b>	52,2 $\pm$ 1,2	88,9 $\pm$ 0,5	<b>36,7</b>
<b>N30</b>	34,2 $\pm$ 0,6	92,8 $\pm$ 0,1	<b>58,6</b>

<sup>10</sup> Токсикологические исследования были проведены совместно с научной группой проф. Полонцы Требше (Люблянский университет, Факультет здравоохранения, Словения)

### 3.4 Реакционная способность ресвератрола в условиях водного хлорирования

Натуральные антиоксиданты, полифенолы и каротиноиды, в основном, используются в солнцезащитных кремах, благодаря их эффективности в уменьшении количества свободных радикалов и таким образом, уменьшению фотоповреждения кожи [201–206], особенно после пребывания на солнце, когда уровень эндогенных антиоксидантов значительно истощен [207].

Транс-ресвератрол (рис. 28) является биологически важным стильбеном, обладающим антиоксидантными [208,209], противовоспалительными [210] и противоопухолевыми [211–213] свойствами. Это фитоалексин, вырабатываемый различными растениями для защиты их в стрессовых условиях из-за микобактериальных инфекций, экстремальных температур и сухости [214].



**Рис. 28.** Структурная формула молекулы ресвератрола.

В настоящее время транс-ресвератрол используется в качестве компонента различных продуктов от нутрицевтики [215] до составов для ухода за телом [216], где предполагается, что он действует как природный антиоксидант и антивозрастное соединение. Кроме того, ресвератрол может быть добавлен в пластиковые пленки для упаковки пищевых продуктов с целью повышения их стабильности или/и предотвращения окисления [217,218]. Связанные с этим проблемы - низкая стабильность ресвератрола и возможное образование продуктов его трансформации с неизвестными химическими и биологическими свойствами.

Таким образом, набор продуктов, образующихся из ресвератрола в хлорированной воде, может быть довольно значимым. Наши более ранние исследования по водному хлорированию УФ-протектора диэтиламиногидроксибензоилгексилбензоата (ДННВ) [121] и авобензона [129,190,194,219] продемонстрировали образование

различных ППД, в основном с неизвестной биологической активностью. Принадлежащие к классам галогенированных фенолов, альдегидов, ацетофенонов, эти соединения могут быть довольно вредными для человека.

Ассортимент продуктов водного хлорирования сильно зависит от структуры исходного субстрата. Принимая во внимание разнообразие реакционноспособных частиц в этих условиях [90], иногда даже природа первичных продуктов может быть неочевидной [121,183,184]. В случае ресвератрола было надежно идентифицировано 82 продукта его трансформации [220]. К сожалению, токсичность известна лишь для немногих из них. Основные пути трансформации могут быть проиллюстрированы общей схемой (схема 2).

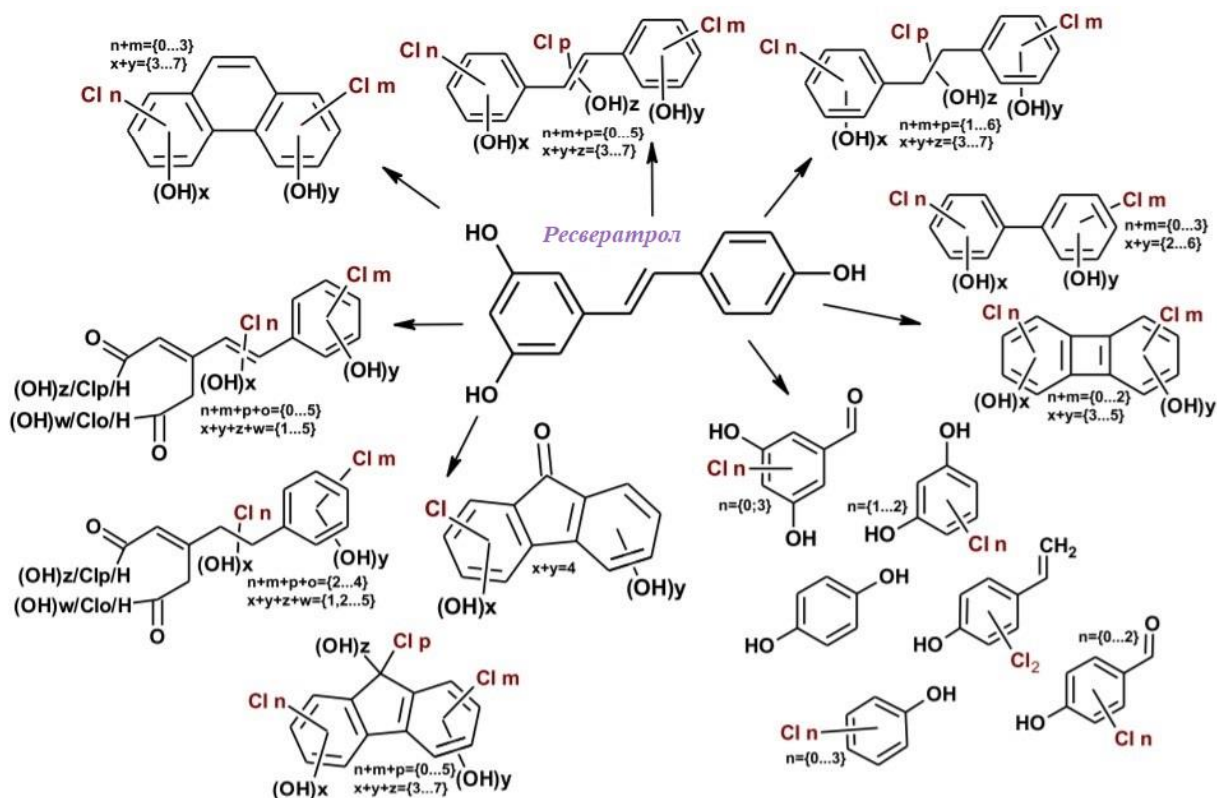


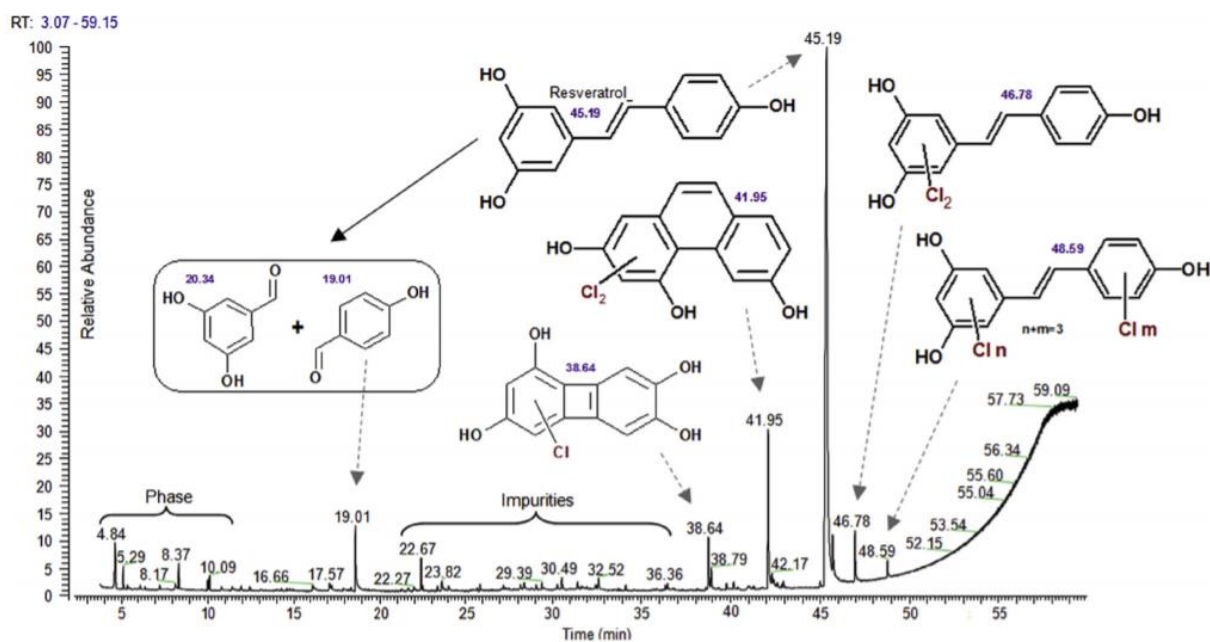
Схема 2. Основные пути водного хлорирования ресвератрола.

Для представленных структур следует учитывать различные комбинации атомов хлора и гидроксильных групп в молекулах, а также наличие многочисленных изомеров. Основная задача исследования заключалась в идентификации продуктов хлорирования. Поскольку не существовало стандартных образцов выявленных соединений, количественный анализ проводился в виде полуколичественной оценки, основанной на

площади хроматографических пиков. На рис. 29 представлена газовая хроматограмма по полному ионному току реакционной смеси после водного хлорирования ресвератрола.

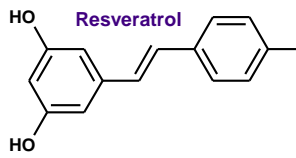
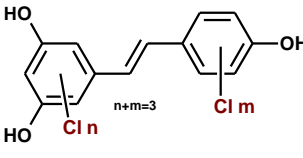
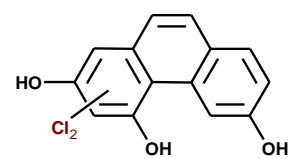
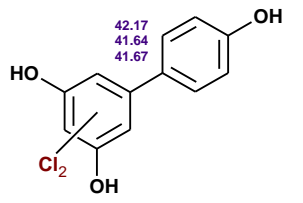
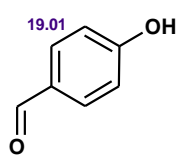
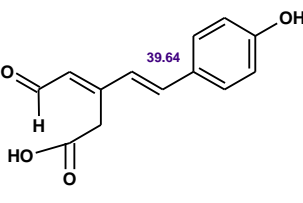
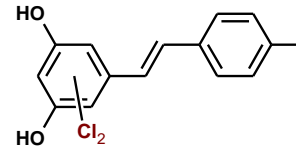
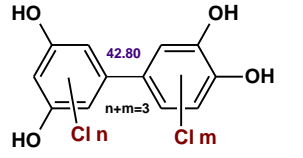
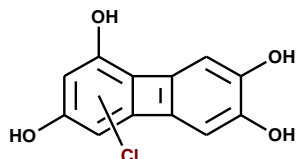
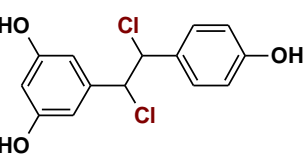
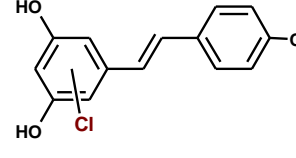
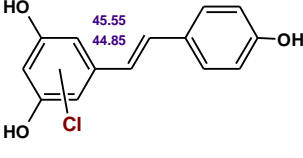
Все основные полуволетучие продукты перечислены в таблице 8. Стоит отметить, что эти соединения составляют более 95% всей группы полуволетучих продуктов. Основные продукты, идентифицированные методом ВЭЖХ-МС, обобщены в таблице 9. Исходя из стандарта ресвератрола, его конверсия в экспериментальных условиях составляла ~20%.

Было выявлено несколько первичных реакций ресвератрола в условиях хлорирования воды. Во всех этих случаях число атомов углерода остается равным 14. Первая реакция включает электрофильное присоединение к двойной связи с возможным образованием соединений 2(A-G), представленных на рис. 30а. Даже без учета оптических изомеров пара изомеров положения должна образовываться путем сопряженного присоединения  $\text{HOCl}$  к двойной связи. Правило Марковникова [221] не работает из-за близких значений энергии промежуточных хлорониевых ионов.



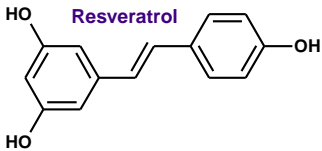
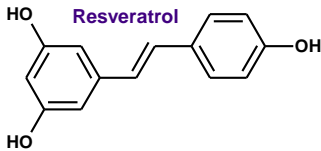
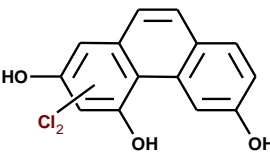
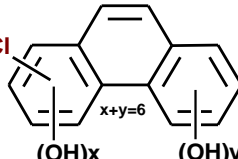
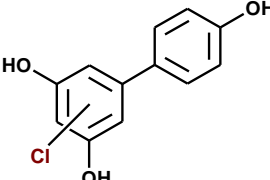
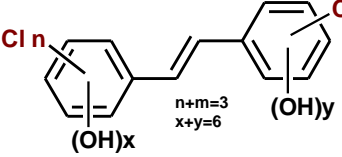
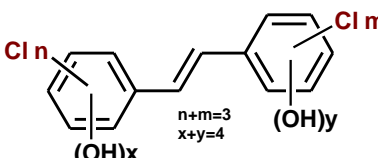
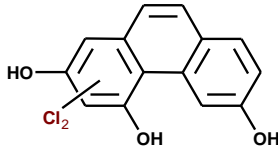
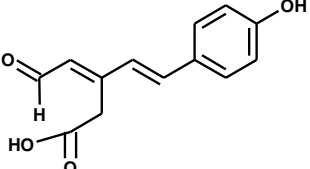
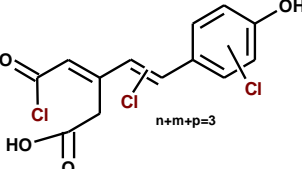
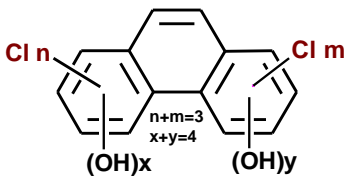
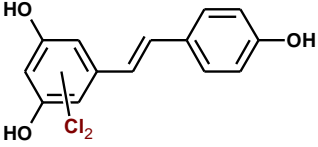
**Рис. 29.** Хроматограмма реакционной смеси (TIC) для водного хлорирования ресвератрола (Orbitrap, Thermo).

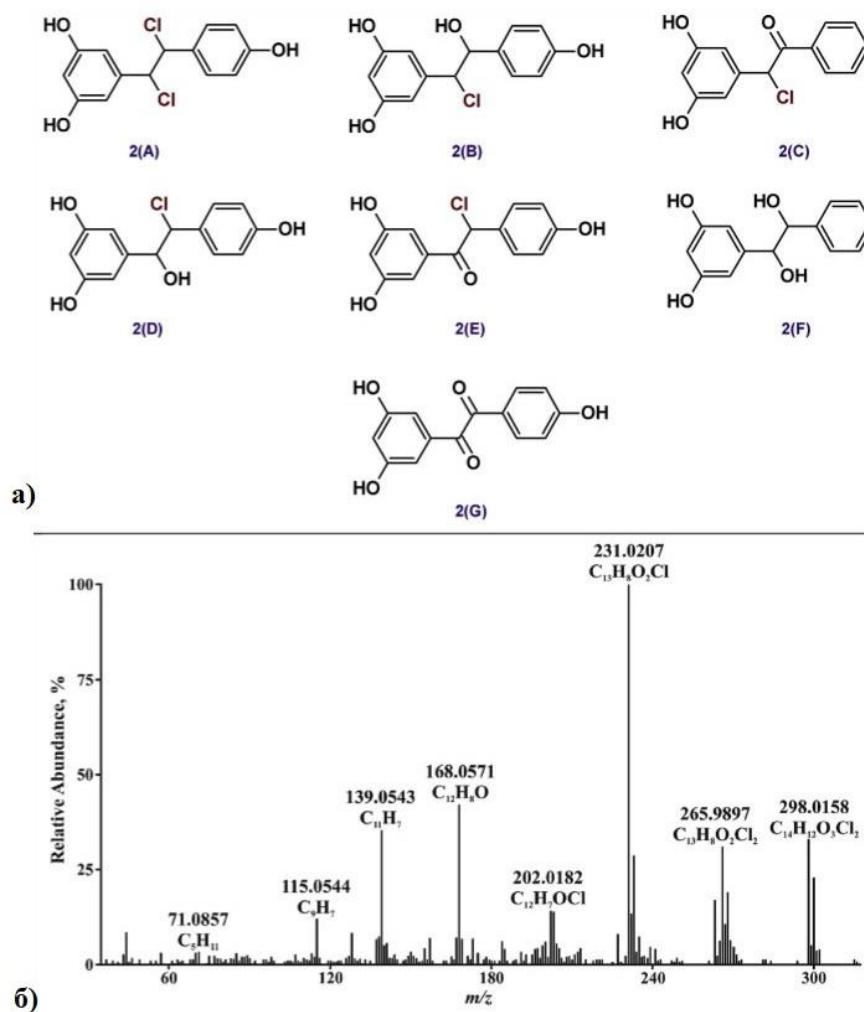
**Таблица 8.** Основные полугетучие продукты водного хлорирования ресвератрола, зарегистрированные методом ГХ-МС.

RT	Структура	Площадь пика, %	RT	Структура	Площадь пика, %
45.19	 Resveratrol	74	48.59	 $n+m=3$	0,7
41.95		10	42.17	 42.17 41.64 41.67	0,5
19.01	 19.01	5	39.64	 39.64	0,4
46.78		3	42.8	 $n+m=3$	0,3
38.64		2,6	42.47		0,3
45.55		2,2	44.85	 45.55 44.85	0,05



**Таблица 9.** Основные продукты водного хлорирования ресвератрола, зарегистрированные методом ВЭЖХ-МС.

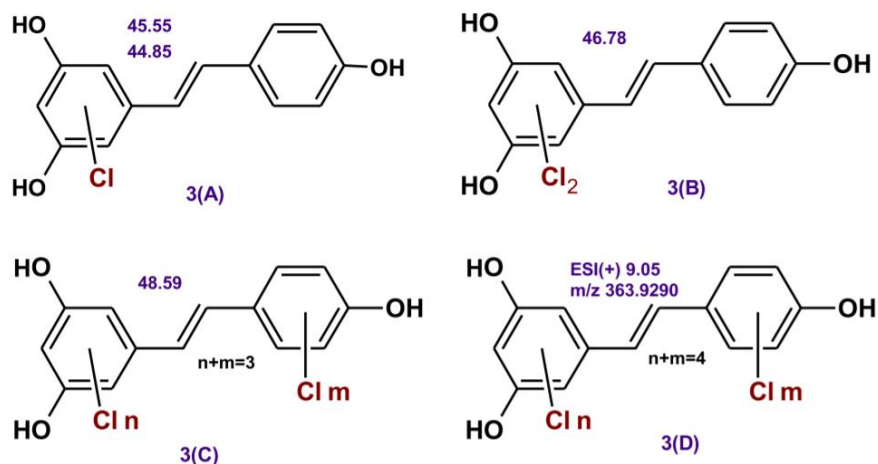
ESI(+)			ESI(-)		
RT	Структура	Площадь пика, %	RT	Структура	Площадь пика, %
7.26	 Resveratrol	45	7.26	 Resveratrol	32
8.24		15	6.86		5
8.40		9	8.34		5
8.65		5	8.24		4
7.94		3	7.62		3,5
8.92		2	8.78		3



**Рис. 30.** Структуры соединений 2 (A-G), образующихся при электрофильном присоединении к двойной связи (а); масс-спектр дихлорресвератрола 2(A) (б).

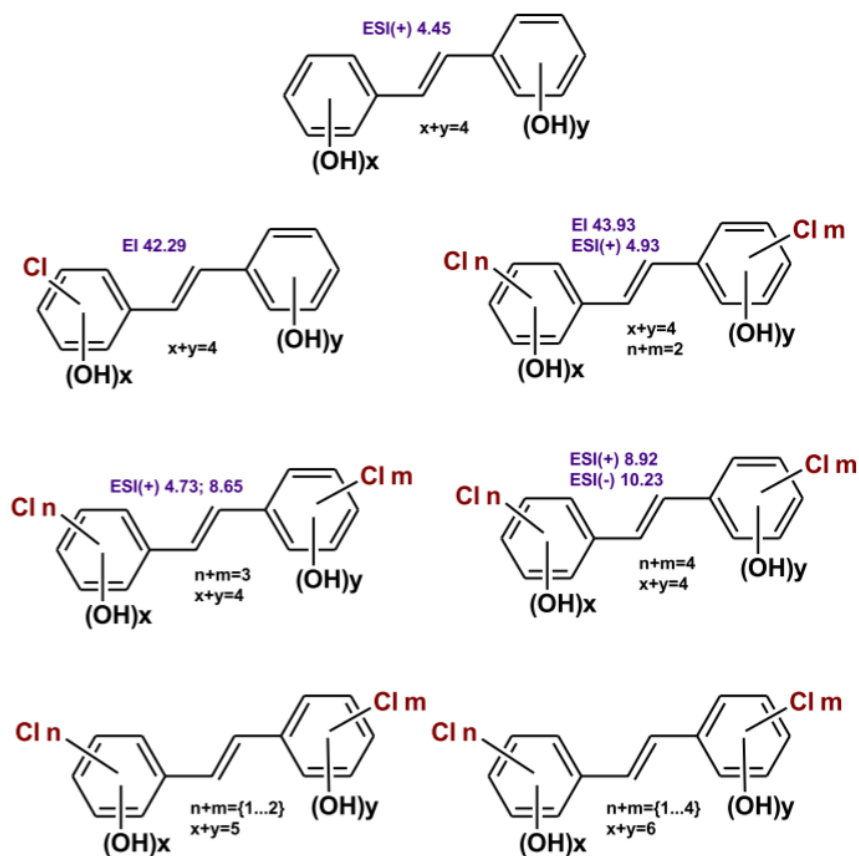
Однако только дихлорресвератрол 2(A) был достоверно идентифицирован в реакционной смеси. Отсутствие других соединений 2 может быть объяснено тем фактом, что, хотя двойная связь представляет собой чрезвычайно реакционноспособную мишень при водном хлорировании [86,186], образующиеся соединения 2 немедленно вступают в дальнейшую реакцию по механизму электрофильного замещения в ароматическом кольце или с расщеплением центральной алифатической связи С-С. Последний процесс приводит к получению соответствующих продуктов с одним бензольным кольцом в молекуле (рис. 31): гидроксibenзальдегид, моно - и дихлоргидроксibenзальдегид, дигидроксibenзальдегид и его производные с атомами хлора 1-3 в цикле, гидрохинон, хлор и дихлоргидрохинон, фенол и хлорфенолы с атомами хлора 1-3. Стоит отметить, что ранее токсикологи изучали только соединения этой группы [222]. Хлорфенолы





**Рис. 32.** Структуры моно-, ди - и трихлорзамещенных ресвератрола

Важная реакция, проходящая в условиях эксперимента, включает замещение атомов хлора на гидроксильную группу. Было обнаружено одиннадцать соединений этой группы, представленных на рис. 33.

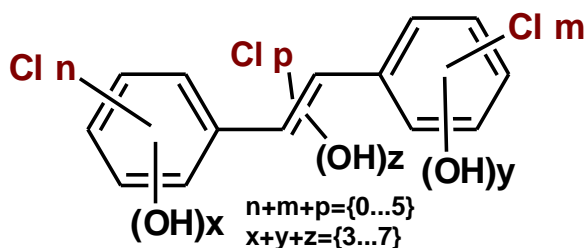


**Рис. 33.** Соединения, образованные замещением атомов хлора в ароматических кольцах на гидроксильные группы

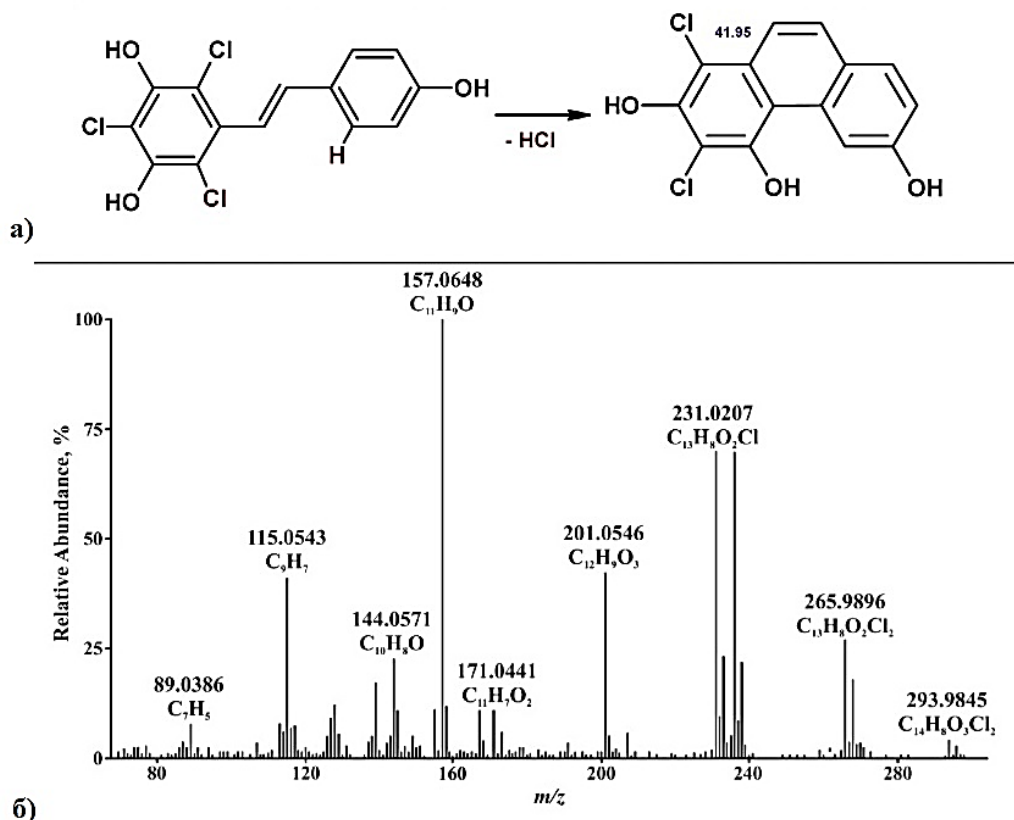
Комбинация электрофильного присоединения по двойной связи и электрофильного ароматического замещения привела к образованию 15 соединений, перечисленных в таблице 10. Структуры с большим количеством фрагментов Cl и OH были обнаружены с помощью ЖХ-МС. К сожалению, фрагментация этих соединений (ни в условиях ИЭ, ни в условиях ЭРИ-МС/МС) не позволила определить точное положение этих групп в молекулах. Таким образом, представлены общие формулы и схематические структуры.

Еще один путь трансформации ресвератрола включает циклизацию по орто-положениям ароматических колец. Хотя эту реакцию можно рассматривать как окисление с потерей двух соответствующих атомов водорода, удаление молекулы HCl из первичных хлорированных продуктов может быть более вероятным. Рис. 34a иллюстрирует этот путь. Следует учитывать, что этот процесс может включать в себя образование множества соединений на более ранних стадиях.

**Таблица 10.** Продукты, образующиеся при замене атомов хлора на гидроксильные группы.



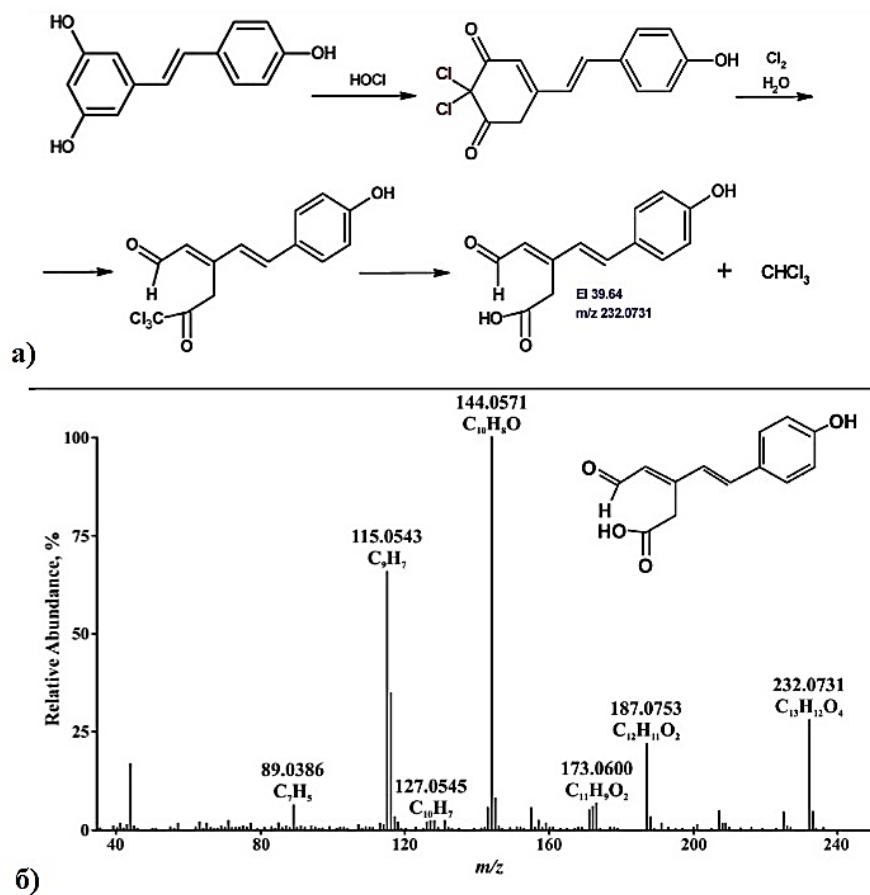
Элементный состав	m/z	Элементный состав	m/z
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> Cl	262,0394	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub>	379,9252
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	296,0001	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> Cl	294,0225
C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	329,9614	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub>	327,9841
C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>4</sub>	363,9290	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> Cl	310,0182
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	244,0798	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>	343,9782
C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> Cl	278,0342	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub>	377,9398
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	312,0032	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub>	411,9006
C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub>	345,9643		



**Рис. 34.** Циклизация ресвератрола по орто-положению ароматических колец (а); масс-спектр ИЭ наиболее распространенного продукта хлорирования RT = 41,95 (б).

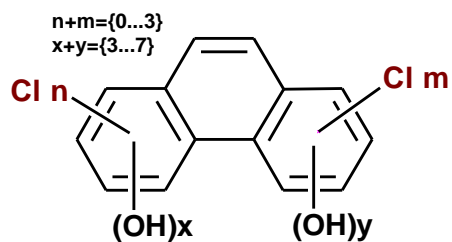
Кроме того, образующиеся фенантреноподобные молекулы могут вступать в дальнейшую реакцию. Масс-спектр основного продукта хлорирования представлен на рис. 34б. Он содержит два атома хлора в кольце резорцина. Площадь пика этого соединения составляла около 12% по сравнению с площадью всех пиков на хроматограммах ГХ и ЖХ по ПИТ. Было обнаружено одиннадцать аналогичных структур, содержащих до семи ОН-групп и трех атомов хлора (таблица 11). Некоторые структуры с четырьмя и шестью гидроксилами вообще не содержат атомов хлора.

Другая группа побочных продуктов водного хлорирования ресвератрола имеет 13 атомов углерода. Можно предложить несколько путей их образования. Аналогично хлорированию орсинола [97] может быть раскрыто диолсодержащее кольцо. Соответствующий механизм включает замену водорода на хлор в кето-форме и представлен на рис. 35а. В результате галоформной реакции может образовываться широкий спектр дикарбонильных соединений (таблица 12).



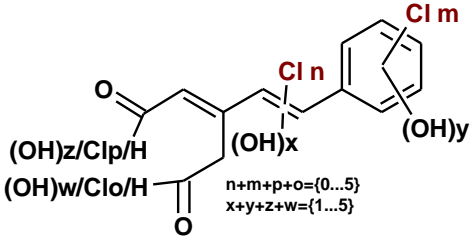
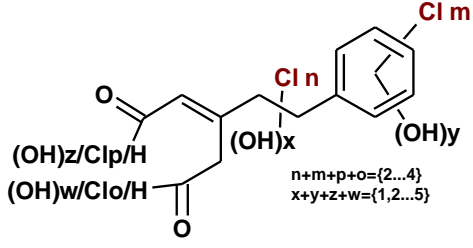
**Рис. 35.** Галоформная реакция в условиях водного хлорирования ресвератрола (а); спектр ИЭ альдегидокислоты  $C_{13}H_{12}O_4$  (б).

**Таблица 11.** Фенантреноподобные продукты, образующиеся при водном хлорировании ресвератрола.



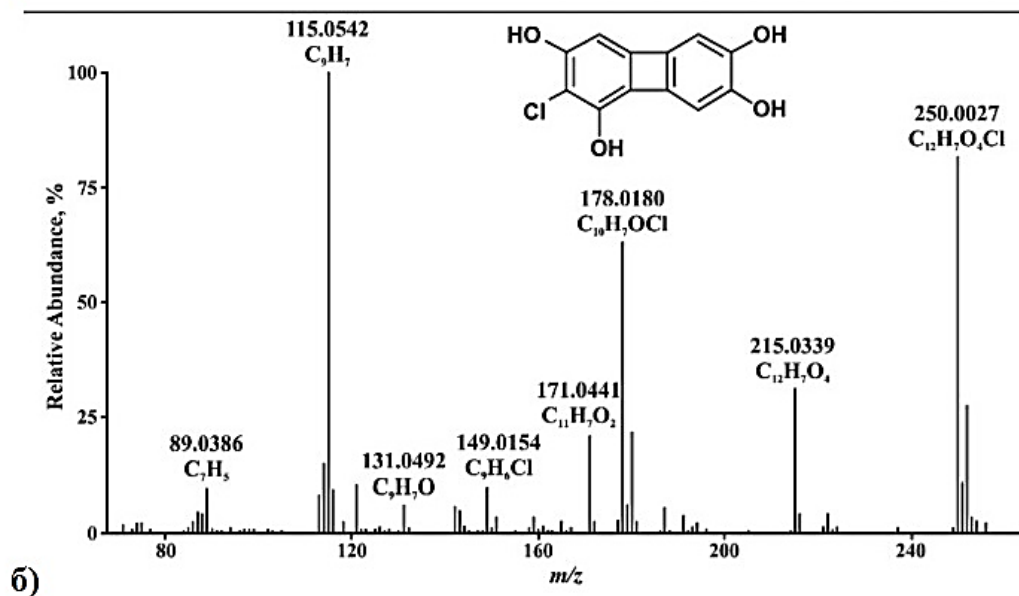
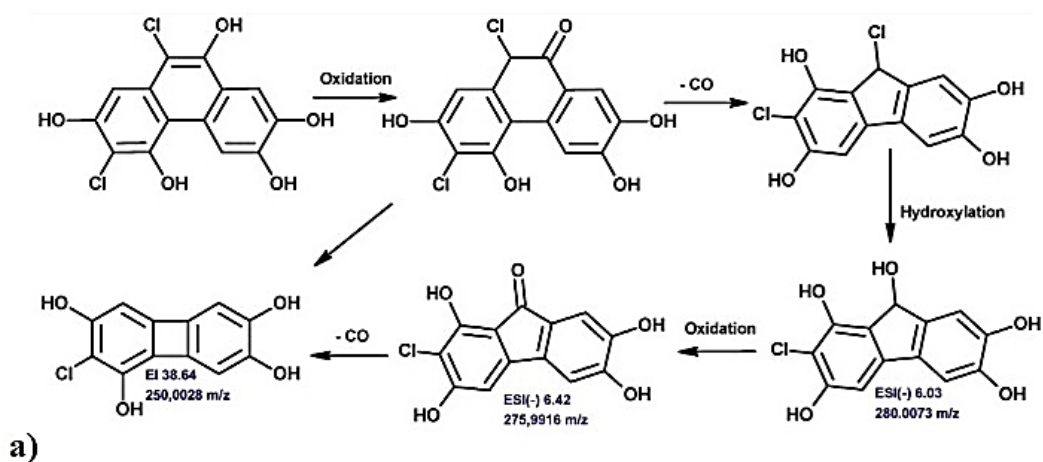
Элементный состав	m/z	Элементный состав	m/z
$C_{14}H_9O_3Cl$	260,0235	$C_{14}H_9O_5Cl$	292,0075
$C_{14}H_8O_3Cl_2$	293,9847	$C_{14}H_{10}O_6$	274,0407
$C_{14}H_{10}O_4$	218,0644	$C_{14}H_9O_6Cl$	308,0024
$C_{14}H_9O_4Cl$	276,0186	$C_{14}H_8O_6Cl_2$	341,9630
$C_{14}H_8O_4Cl_2$	309,9871	$C_{14}H_9O_7Cl$	323,9969
$C_{14}H_7O_4Cl_3$	343,9484		

**Таблица 12.** Побочные продукты водного хлорирования ресвератрола с 13 атомами углерода в молекуле.

			
Элементный состав	m/z	Элементный состав	m/z
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	283,9941	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	319,9703
C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>4</sub>	351,9164	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	302,0045
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> Cl	266,0275	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub>	349,9890
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	299,9887	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub>	383,9503
C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub>	333,9640	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>4</sub>	417,9112
C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub>	367,9108		
C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>5</sub>	401,8712		
C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> Cl	282,0361		
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub>	315,9975		
C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub>	349,9439		
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub>	331,9785		
C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub>	347,9735		
C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub>	381,9341		

Другой механизм может включать декарбонилирование фенантреноподобных продуктов с образованием соответствующих флуоренов. Последние структуры могут дополнительно потерять еще одну молекулу CO, с образованием бифениленов (рис. 36а). Несколько структур бифенилена с 12 атомами углерода были обнаружены с помощью ГХ-МС (таблица 13), в то время как соединение с RT 38.64 было одним из наиболее распространенных побочных продуктов хлорирования, составляющих 2,6% от общего ионного тока. Его спектр ИЭ представлен на рис. 36б. Тригидроксибифенилен был зарегистрирован в экспериментах ИЭР (RT = 6.09; m/z 200.0538).



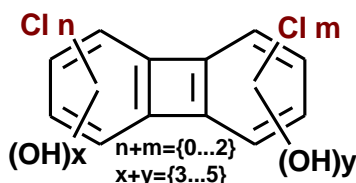


**Рис. 36.** Образование продуктов флуоренила и бифенилена в ходе реакции водного хлорирования ресвератрола (а); спектр ИЭ продукта бифенилена с RT = 38.64 (б).

Механизм образования 12 обнаруженных побочных продуктов с бифенильным скелетом (таблица 14) неочевиден. Тем не менее, эти соединения заслуживают особого упоминания, являясь производными хорошо известных стойких органических экотоксикантов - полихлорированных бифенилов. Это высокотоксичные соединения, которые регулируются во всем мире, будучи запрещенными в качестве промышленных продуктов 30-40 лет назад (в зависимости от страны). В результате чрезвычайной стабильности их все еще можно обнаружить в окружающей среде [65]. Хотя гидроксильные группы в молекулах хлорированных бифенилов, образующихся во время водного хлорирования ресвератрола, делают молекулы более гидрофильными и,

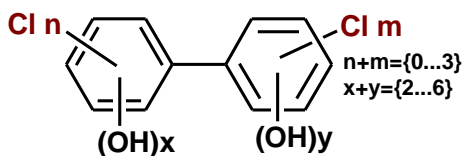
следовательно, менее склонными к накоплению в жировых тканях людей и животных, их токсичность определенно следует принимать во внимание.

**Таблица 13.** Продукты хлорирования ресвератрола с 12 атомами углерода.



Элементный состав	m/z
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	200,0538
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> Cl	234,0078
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> Cl	250,0028
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	283,9637
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>5</sub> Cl	265,9980

**Таблица 14.** Бифенильные побочные продукты водного хлорирования ресвератрола.

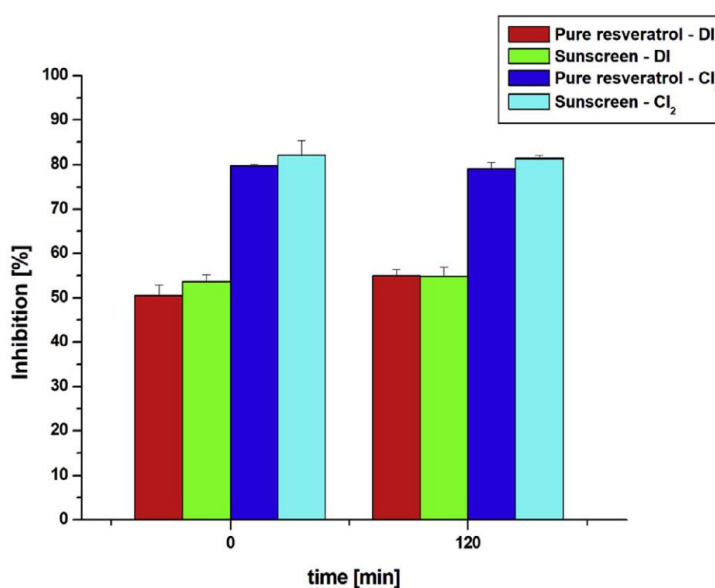


Элементный состав	m/z	Элементный состав	m/z
C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	202,0659	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> Cl	252,0256
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> Cl	248,0237	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	285,9862
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	269,9845	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub>	319,9478
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	303,9397	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	234,0593
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>4</sub>	337,9006	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> O <sub>5</sub> Cl	268,0209
C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	218,0644	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	250,0406

Таким образом в реакционных смесях по хлорированию ресвератрола было идентифицировано 82 соединения, в то время как лишь немногие из них изучены с токсикологической точки зрения. Это хлорфенолы и гидроксированные полихлорированные дифенилы. Можно только предположить, что другие полихлорированные соединения, выявленные в настоящем исследовании, также должны быть в некоторой степени токсичными. Было бы интересно оценить токсичность этих

соединений. Однако они слишком многочисленны и могут быть представлены различными изомерами. Более того, они коммерчески недоступны.

Когда в исследуемой реакции образуется всего несколько соединений, вполне возможно оценить их индивидуальную токсичность [121]. Однако, когда образуется большое количество продуктов, измерение общей токсичности помогает оценить, по крайней мере, общий токсический эффект продуктов [219]. Для определения общей токсичности<sup>11</sup> образца в процессе хлорирования обычно применяется выбранный тест на токсичность для всей смеси. Наиболее распространенным является стандартизированный тест с использованием *V. fishery* [222]. Результаты измерений токсичности при хлорировании воды ресвератролом представлены на рис. 37.



**Рис. 37.** Ингибирование биOLUMИнесценции *V. fischeri* водной хлорирующей смесью стандарта ресвератрола и солнцезащитного крема с ресвератролом через 0 и 120 мин.

Образцы ресвератрола и солнцезащитного крема с ресвератролом в дистиллированной воде до начала хлорирования не показали ингибирующего действия на *V. fischeri* в начале и после 120-минутной экспозиции, продемонстрировав результат, аналогичный контрольным образцам. В начале эксперимента (0 мин) ингибирование бактерий составляло 50,45% ± 2,47% (для чистого ресвератрола) и 53,69% ± 1,55% (для ресвератрола в составе солнцезащитного средства). Через 120 мин он составил 54,95%,

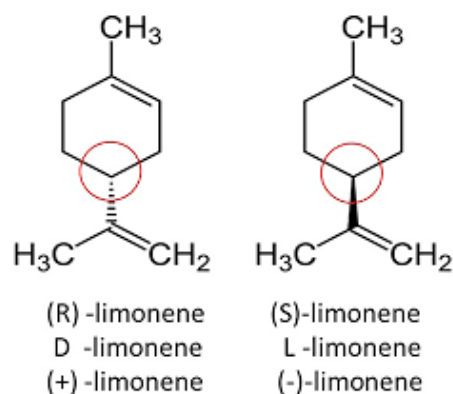
<sup>11</sup> Токсикологические исследования были проведены совместно с научной группой проф. Полонцы Требше (Люблянский университет, Факультет здравоохранения, Словения)

$\pm 1,48\%$  (для чистого ресвератрола) и  $54,82\% \pm 2,12\%$  (для ресвератрола в солнцезащитном креме).

Токсичность реакционной смеси водного хлорирования ресвератрола была выше уже в начале эксперимента и оставалась почти неизменной на протяжении всего эксперимента. Активный хлор немедленно вступал в реакцию с ресвератролом, независимо от того, присутствовал ли он в чистом виде или в качестве компонента солнцезащитного крема. В начале эксперимента (0 мин) ингибирование бактерий составляло  $79,73\% \pm 0,42\%$  (для чистого ресвератрола) и  $82,05\% \pm 3,32\%$  (для ресвератрола в солнцезащитном креме). Через 120 мин он составил  $79,05\%, \pm 1,48\%$  (для чистого ресвератрола) и  $81,41\% \pm 0,70\%$  (для ресвератрола в солнцезащитном креме). Можно сделать вывод о том, что водное хлорирование ресвератрола увеличивает токсичность в случае чистого вещества на  $29,2\%$ , а в составе солнцезащитных средств на  $28,3\%$ . С точки зрения регулирования ППД в результате обеззараживания питьевой воды возникает несколько вопросов, которые необходимо решить также в отношении воды в плавательных бассейнах. Один из них заключается в том, правильно ли мы регулируем ППД для защиты здоровья человека, и если нет, то что следует предпринять. Новые подходы могут включать использование данных *in vitro*, использование суррогатных показателей готовой воды, использование тестов на токсичность для целевых экстрактов питьевой воды и применение различных стратегий обработки для снижения токсичности [2].

### 3.5 Водное хлорирование лимонена

Лимонен является одним из наиболее распространенных моноциклических терпенов (1-метил-4-(1-метилэтенил)-циклогексена, производимых более чем 300 растениями по всему миру [223]. Обладая асимметричным атомом углерода, он представлен в природе двумя оптическими изомерами: L-лимоненом и D-лимоненом (рис. 38). Изомеры имеют разные запахи. L-лимонен (CAS 5989-54-8) пахнет сосной и скипидаром [224], в то время как D-лимонен (CAS 5989-27-5) демонстрирует приятный аромат апельсинов, являясь основным компонентом большинства цитрусовых масел [225,226]. Он также присутствует в маслах тмина, нероли, бергамота [227]. Часто лимонен присутствует в виде смеси обоих D,L-изомеров (CAS 138-86-3) с тривиальным названием дипентен.



**Рис. 38.** Структурные формулы изомерных D - и L-лимонена.

D-лимонен, производимый промышленно с 1995 года, используется в качестве добавки вкуса или порядка в продуктах питания и напитках, многочисленных косметических, фармацевтических и чистящих средствах [228–231]. В настоящее время он часто используется в качестве растворителя в производстве смол, в качестве смачивающего и диспергирующего агента, а также в качестве репеллента [232,233]. Было показано [234], что 95% из 280 изученных парфюмерных продуктов и 69% из 150 дезодорантов содержали лимонен. Самые высокие уровни лимонена были обнаружены в области лица и шеи (0,25 мг/см<sup>2</sup>/сут). Эти уровни были в основном обусловлены эфирными маслами цитрусовых.

Среди различных ароматизирующих ингредиентов на долю R-(+)-лимонена приходится более высокое использование с 92% от общего годового объема в США [235]. R-(+)-лимонен зарегистрирован как безопасное соединение (GRAS) в Кодексе федеральных правил (CFR) для синтетических ароматизаторов [236]. Будучи довольно летучим, R-(+)-лимонен часто присутствует в различных внутренних помещениях [237–243] легко реагирует с озоном и образует различные токсичные продукты [224,244] благодаря двум двойным связям. Эти продукты представляют собой довольно сложные смеси высоколетучих соединений [245,246] и вторичных органических аэрозолей [244,247–249] в форме мелких и ультрадисперсных частиц (UFP) [246,250–252]. Идентифицированные продукты окисления лимонена включают альдегиды (формальдегид и акролеин), муравьиную и уксусную кислоты, различные спирты и производные терпена [253], карбонильные соединения [254], гидропероксиды лимонена, R-карвона и оксида лимонена [255], а также различные радикалы [256,257]. Эти радикалы могут вызвать негативные последствия в легочном тракте [249]. Воздушно-капельное воздействие на мышей лимонена (52 ppm) и продуктов его окисления из-за

добавления озона (0,5-3,9 ppm) в течение одного часа приводит к прогрессированию раздражения глаз, носа и кожи в течение 10 дней [258].

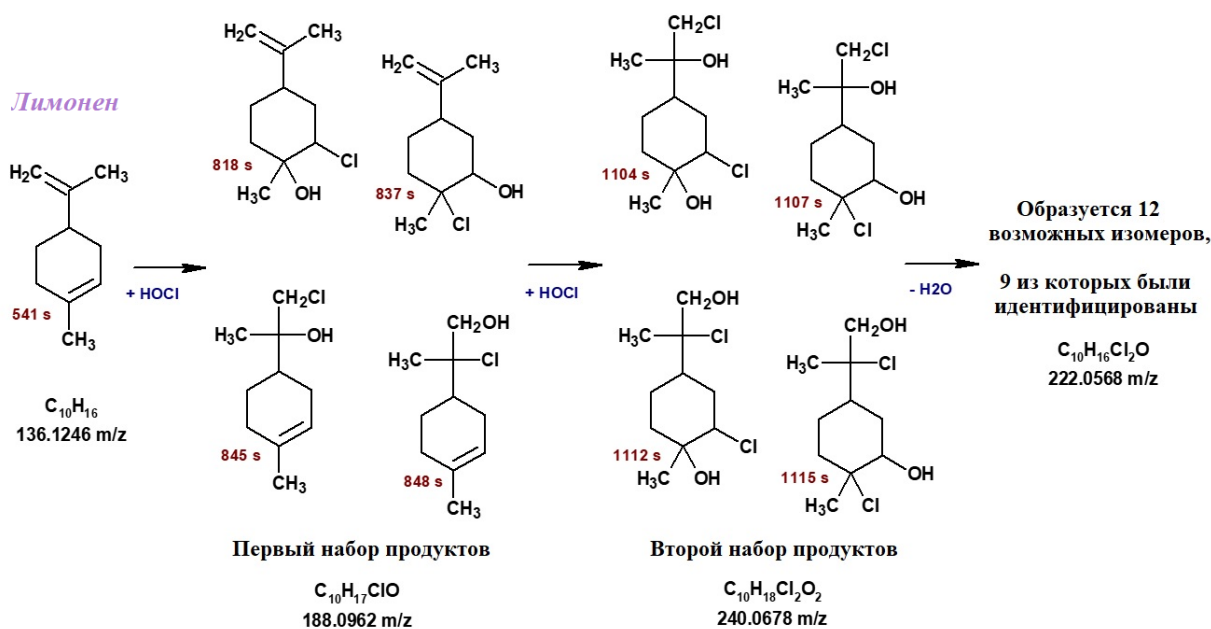
Несмотря на применение R-(+)-лимонена в качестве добавки для улучшения вкуса в пищевой промышленности, было показано, что он может вызывать определенные токсические эффекты, особенно в случае крыс [259,260]. Значения LD50 для R-(+)-лимонена варьируются от 0,125 г/кг для крыс (внутривенно) до >55 для кроликов (подкожно) [261]. О рисках, связанных с применением лимонена, а также о его токсикологии и фармакокинетики, сообщалось в [261]. Воздействие R-(+)-лимонена на человека включает употребление пищи и напитков, применение косметических средств и даже вдыхание, поскольку он часто присутствует в воздухе. Продукты окисления лимонена обладают более высоким сенсibiliзирующим потенциалом, чем исходное соединение [261]. R-(+)-лимонен продемонстрировал отрицательные результаты в тесте Эймса, доказывая отсутствие какой-либо мутагенной активности.

R-(+)-лимонен легко испаряется из воды, влажной и сухой почвы, хотя его поглощение почвенными ингредиентами может замедлить этот процесс [262]. Период полураспада лимонена в модельной речной воде до испарения (глубина 1 м, скорость потока 1 м/с и скорость ветра 3 м/с) составляет 3,4 часа [262,263]. Сообщалось также о его биоаккумуляции в рыбе и других водных видах [262,263]. Лимонен плохо гидролизуеться, хотя его биодegradация происходит как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Лимонен биоразлагаем в почве, а фоторазлагаемым является влажный воздух под воздействием солнечного излучения [263].

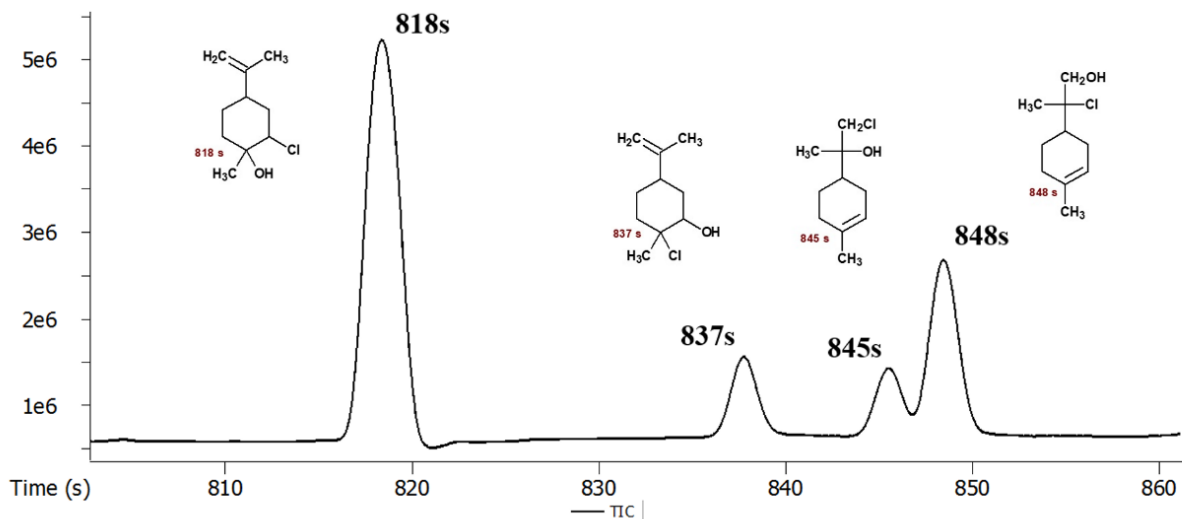
Благодаря наличию в многочисленных продуктах и его природных источниках лимонен можно обнаружить практически в любых пробах окружающей среды. С 2010 года мы регулярно обнаруживаем это соединение во время мониторинга поверхностных вод и осадков в Москве, например, проб московского снега [65,264] и дождя [63]. Появляясь на станциях очистки воды, производящих питьевую воду для города, лимонен как очень реакционноспособное соединение легко взаимодействует с активным хлором, образуя различные побочные продукты дезинфекции [1].

Реакция водного хлорирования лимонена [265] начинается с электрофильного присоединения по двойной связи (Схема 3). Для этой реакции доступны обе двойные связи молекулы. Поскольку уровень хлорид-анионов несравнимо ниже, чем молекул воды, преобладает механизм сопряженного присоединения. Ион хлорония, образующийся на первой стадии, реагирует в основном с водой, в результате чего

образуются четыре первичных продукта  $C_{10}H_{17}ClO$ , два из которых (**818s** и **848s**) образуются по правилу Марковникова [221], а два других (**837s** и **845s**) против него (рис.38). Поскольку двойная связь в кольце имеет три алкильных заместителя, ее нуклеофильность выше, чем у изопропиленовой группы. В результате и выходы соответствующих продуктов тоже выше. Альтернативные дихлорпроизводные были обнаружены в следовых уровнях только в случае самого высокого соотношения активный хлор / лимонен. К сожалению, ни один продукт ранее не был охарактеризован масс-спектром. Поэтому было невозможно использовать библиотеки NIST или WILEY. Однако ряд соответствующих спиртов, в которых хлор замещен водородом, позволил сделать некоторые ценные выводы на основе уникальных характерных фрагментных ионов. Другой вопрос, заслуживающий упоминания, связан с тем фактом, что добавление  $HOCl$  к двойной связи в цикле создает два дополнительных хиральных центра. Следовательно, в реакции должны образовываться диастереомерные продукты. Их физико-химические свойства (время удерживания), по-видимому, довольно близки, что препятствует их разделению на хроматографической колонке и приводит только к четырем отдельным пикам (рис. 39). Масс-спектры (рис. 40-43) представляют собой суперпозицию спектров соответствующих диастереомеров. Количество диастереомеров становится еще большим на поздних стадиях хлорирования (Схема 3).

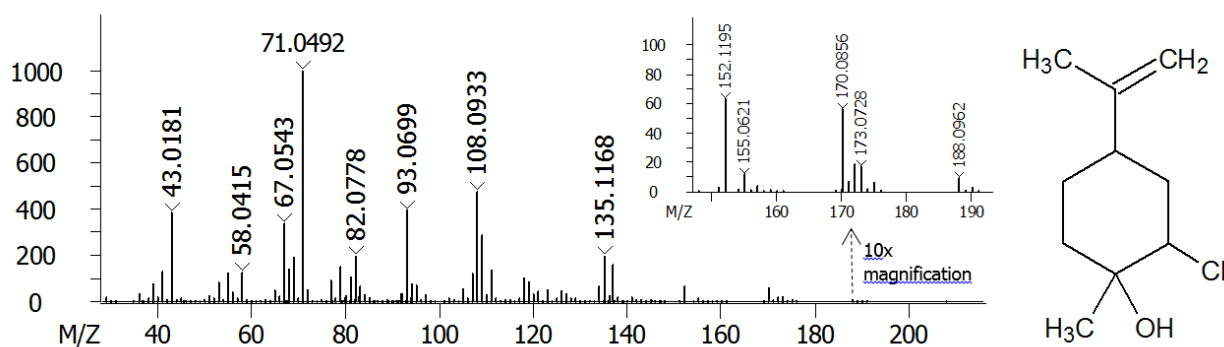


**Схема 3.** Основные пути превращения лимонена в условиях хлорирования воды гипохлоритом натрия



**Рис. 39.** Сегмент хроматограммы ПИТ, демонстрирующий четыре первичных продукта водного хлорирования лимонена

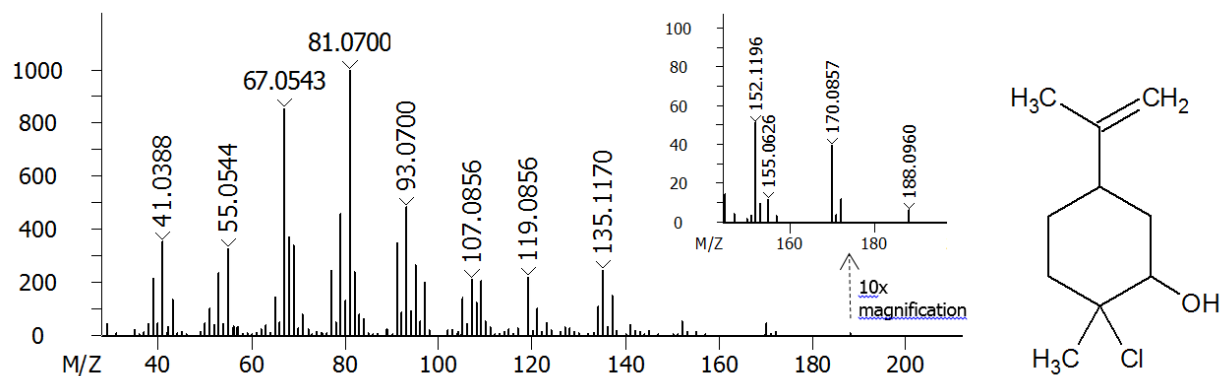
Основной хроматографический пик (**818s**) соответствует сопряженному электрофильному присоединению в цикл в соответствии с правилом Марковникова. Его молекулярный ион  $m/z$  188,0962 имеет низкую интенсивность. Первичными фрагментными ионами являются  $[M - CH_3]^+$  и  $[M - H_2O]^+$  (Рис. 40). Максимальный пик в масс-спектре с  $m/z$  71,0491 может быть представлен формулой  $CH_2=CCH_3-CH=OH^+$ . Он образуется в результате классической реакции фрагментации производных циклогексанола [198]. Альтернативный фрагментный ион с  $m/z$  105,0107 –  $C_4H_6ClO$ , образующийся в результате первичного расщепления связи  $C_1-C_6$ , также присутствует в спектре.



**Рис. 40.** Масс-спектр и формула 1-метил-2-хлор-4 (1-метилэтенил)-циклогексанола при RT 818 с.

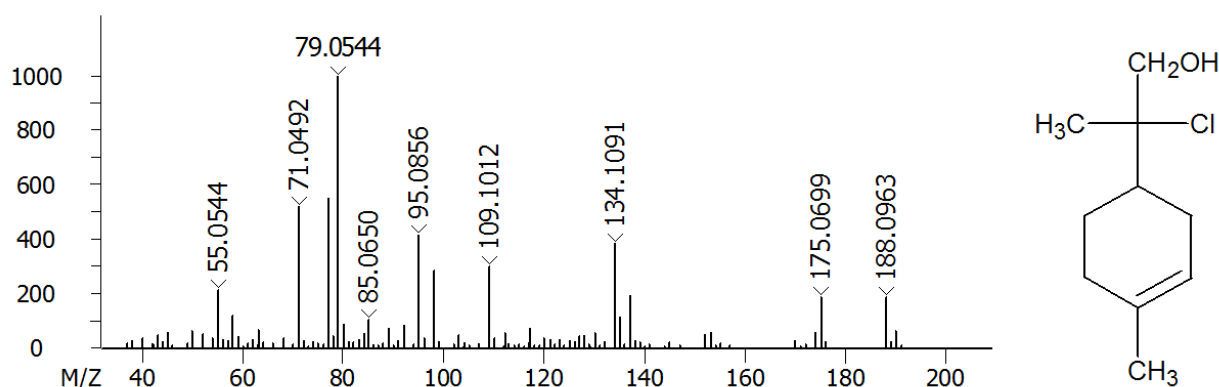


Незначительный пик **837s** (рис. 41) образуется по реакции сопряженного присоединения в цикле против правила Марковникова. Фрагментация циклогексанольного кольца приводит к образованию характерного иона  $C_6H_9O$ , с  $m/z$  97.0648. Молекулярный ион с  $m/z$  188.0962 едва виден, в то время как ион  $[M - CH_3]^+$  отсутствует.



**Рис. 41.** Масс-спектр и формула 2-хлор-2-метил-5-(1-метилэтенил)-циклогексанола с RT 837 с.

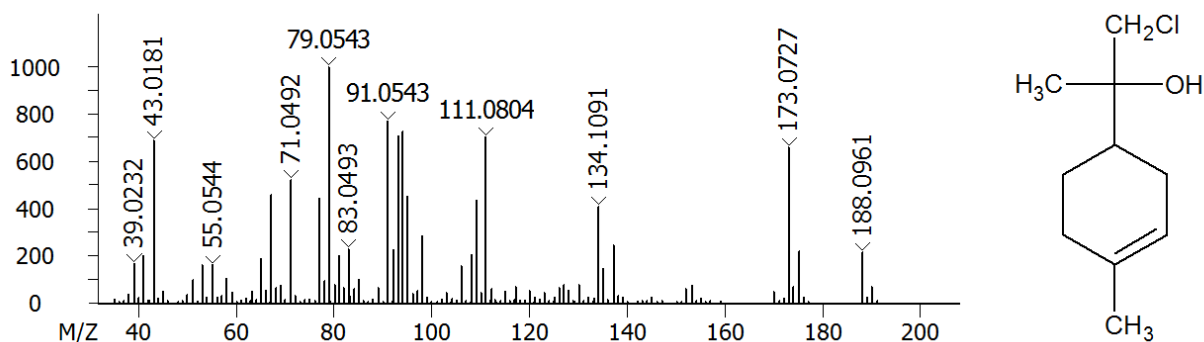
Продукты присоединения  $HOCl$  в боковой цепи демонстрируют более высокую интенсивность молекулярных ионов. Продукт с незначительным пиком на **845s** образуется против правила Марковникова. Его молекулярный ион и фрагментный ион  $[M - CH_3]^+$  довольно интенсивны (рис. 42). Реакция ретро-Дильса-Альдера приводит к образованию двух фрагментных ионов с  $m/z$  68.0621 и 120.0336 низкой интенсивности.



**Рис. 42.** Масс-спектр и формула 1-метил-4-(2-хлор-1-гидроксипропил)-2-циклогексена с RT 845 с.

Как и ожидалось, продукт по правилу Марковникова (**848s**) в боковой цепи более выражен, являясь вторым среди первичных продуктов лимонена на рис. 38. Его

молекулярный ион (рис. 43) достаточно интенсивен. Реакция ретро-Дильса-Альдера снова приводит к образованию двух фрагментных ионов с  $m/z$  68.0621 и 120.0336 низкой интенсивности.



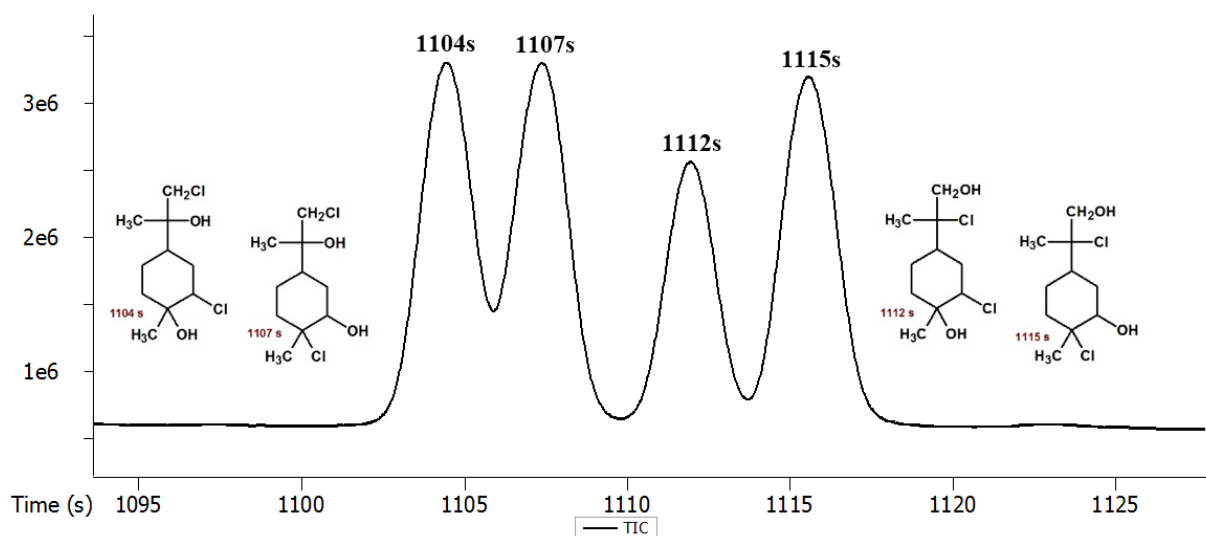
**Рис. 43.** Масс-спектр и формула 1-метил-4-(1-хлор-2-гидрокси-пропил-2)-циклогексена с RT 848s

Реакция сопряженного электрофильного присоединения по второй двойной связи первичных продуктов приводит к образованию четырех вторичных продуктов  $C_{10}H_{18}Cl_2O_2$  с возможной комбинацией хлора и гидроксильных фрагментов в молекулах. Это соединения со временем удерживания **1104s**, **1107s**, **1112s** и **1115s** (рис. 44). Образование этих изомерных соединений выгодно (таблица 15), так как их уровни выше, чем у любых других продуктов. Их масс-спектры представлены на рис. 45 - 48. Довольно сложно присвоить спектры определенным структурам. Только потеря радикала  $CH_2Cl$  из их молекулярных ионов позволяет отнести соединения **1104s** и **1112s** к продуктам, образовавшимся по правилу Марковникова в боковой цепи лимонена.

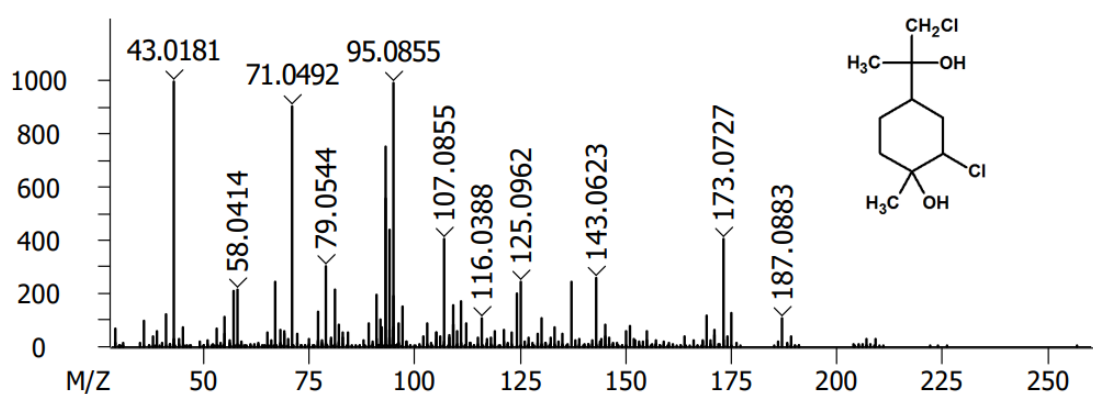
Реакции электрофильного присоединения при водном хлорировании лимонена сопровождаются процессами элиминирования с потерей молекулы воды. В результате образуется еще одна группа изомерных продуктов  $C_{10}H_{16}Cl_2O$ . Теоретически возможно образование 12 изомеров, однако нам удалось обнаружить только 9 из них. Вероятно, некоторые из них имеют очень схожее время удерживания и не делятся на колонке, или некоторые из них менее благоприятны для образования и присутствуют в следовых количествах. Невозможно достоверно выяснить их уникальные структуры. Во всяком случае, в этом нет особой необходимости, так как их токсикологические свойства должны быть приблизительно одинаковыми.

**Таблица 15.** Основные полувлетучие продукты превращения лимонена в условиях хлорирования воды гипохлоритом натрия.

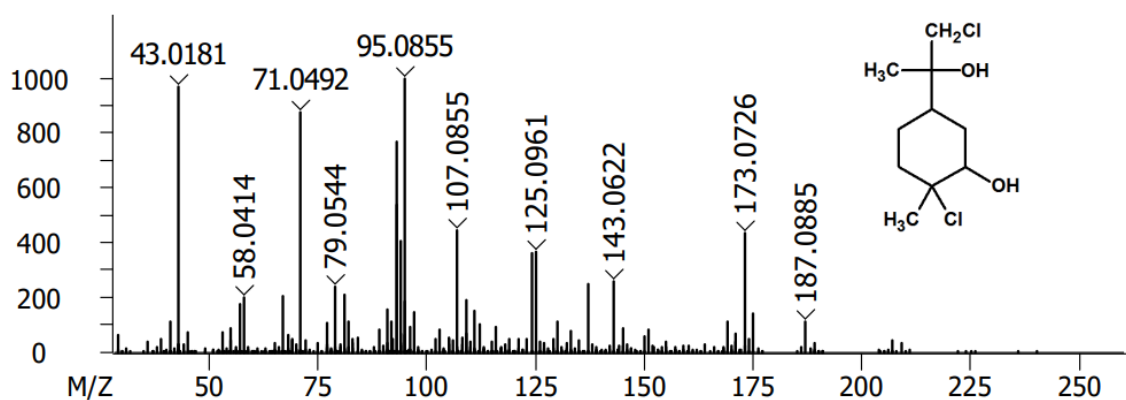
№ п/п	Соединение/Формула	RT, с	Количественное соотношение лимонена к хлору, мкг						
			Бланк	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5
1	D-лимонен C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	541	17.7	16.9	10.6	0.9	1.5	7.3	1.3
2		818		5.1	12.2	14.8	0.6	12.5	0.4
3	Основные продукты	837		0.3	1.3	0.01		1.0	
4	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ClO	845		0.1	0.3	0.4	4.5	0.4	0.6
5		848		0.4	0.9	1.5	18.6	1.4	2.0
6		989				0.1	0.3	0.03	0.3
7		991				0.1	0.6	0.2	0.1
8	Продукты,	996				0.2	1.0	0.4	1.1
9	образовавшиеся в	1015		0.1	0.2	3.3	15.0	2.4	8.3
10	результате реакции	1017		0.8	0.1	2.3	15.4	0.9	16.3
11	элиминирования	1021		0.01	0.5	0.01	0.2	0.3	0.1
12	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> O	1023		0.03	0.4	0.01	0.2	0.2	0.7
13		1030		0.04	0.1	0.3	0.9	0.4	1.0
14		1037			0.01	0.01	0.1	0.04	0.1
15		1104		0.6	0.9	1.7	7.7	4.2	5.4
16	Вторичные продукты	1107		0.4	0.5	3.2	8.4	3.4	9.0
17	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1112		0.6	1.0	3.0	8.4	4.2	8.9
18		1115		0.9	1.3	3.7	9.3	5.2	9.9
19		1229					0.3	0.03	0.3
20		1231					0.1	0.01	0.1
21	Полихлорированные	1233					0.01	0.01	0.3
22	продукты	1235			0.2	0.2	0.1	0.2	
23	C <sub>10</sub> H <sub>x</sub> Cl <sub>y</sub> O <sub>z</sub>	1239			0.2	0.3	0.2	0.4	
24	(x=[14-17]; y>2; z=[1-2])	1248			0.3	0.4	0.2	0.5	
25		1252			0.1	0.3	0.2	0.3	0.03



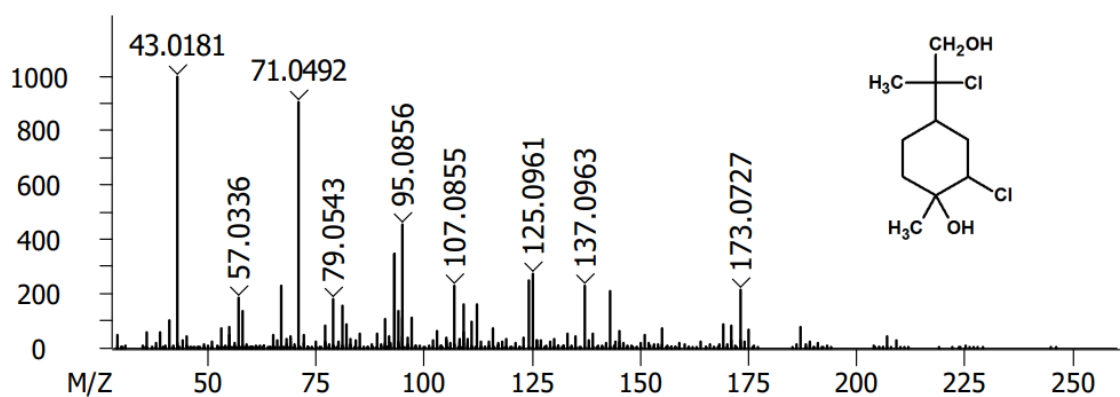
**Рис. 44.** Сегмент хроматограммы ПИТ, демонстрирующий четыре вторичных продукта водного хлорирования лимонена



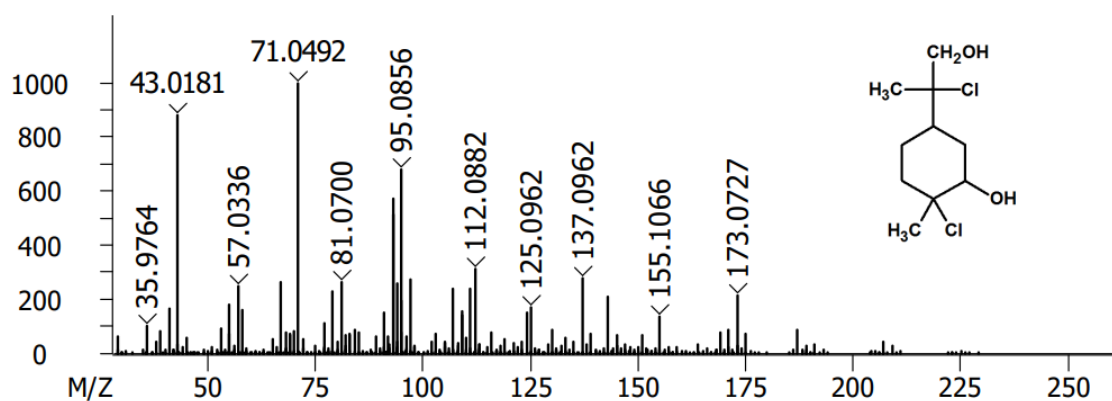
**Рис. 45.** Масс-спектр и формула 1-метил-2-хлор-4(2-хлор-1-гидрогипропил-2)-циклогексанола с RT 1104 s.



**Рис. 46.** Масс-спектр и формула 2-хлор-2-метил-4(2-хлор-1-гидрогипропил-2)-циклогексанола с RT 1107 s.



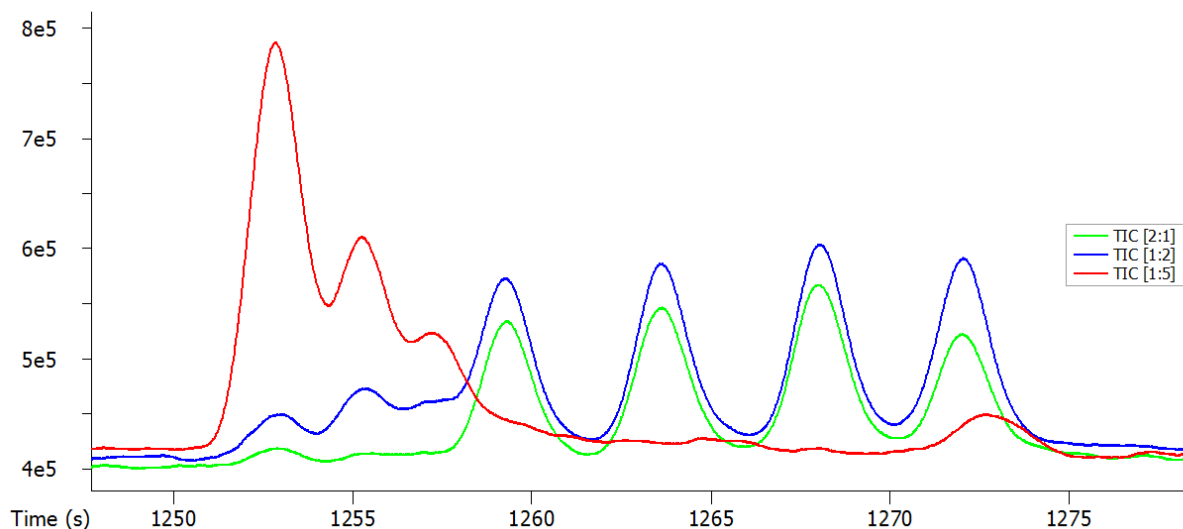
**Рис. 47.** Масс-спектр и формула 1-метил-2-хлор-4(1-хлоро-2-гидрокси-пропил-2)-циклогексанола с RT 1112 с.



**Рис. 48.** Масс-спектр и формула 2-хлор-2-метил-4-(1-хлоро-2-гидрокси-пропил-2)-циклогексанола с RT 1115 с.

Последняя группа продуктов может продолжать вступать в реакцию с активным хлором с образованием продуктов присоединения новых поколений. Фактически, последовательные реакции присоединения и элиминирования могут привести к образованию высокогалогенированных соединений, которые обычно являются более токсичными. Поскольку на каждом новом этапе появляется все больше и больше изомерных продуктов, их уровни становятся все ниже и ниже. Молекулярные ионы соответствующих полихлорированных соединений нестабильны, но их значения  $m/z$  могут быть рассчитаны на основе потерь молекул воды и атомов хлора. Например, ион с  $m/z$  239,0601 ( $C_{10}H_{17}Cl_2O_2$ ) – это первичный фрагментный ион трихлорированного продукта  $C_{10}H_{17}Cl_3O_2$ , образующегося при потере атома хлора. Эти полихлорированные соединения возникают при соотношении лимонен : активный хлор 1:1, 1:2 и 1:5. Они имеют общую формулу  $C_{10}H_xCl_yO_z$  ( $x=[14-17]$ ;  $y>2$ ;  $z=[1-2]$ ).  $C_{10}H_{17}Cl_3O_2$ ,  $C_{10}H_{16}Cl_4O_2$ ,

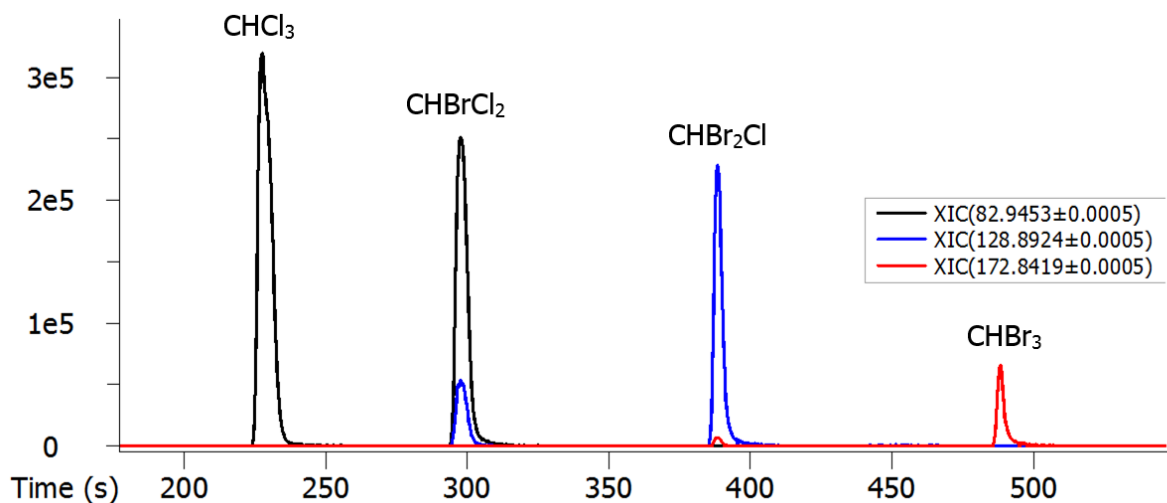
$C_{10}H_{15}Cl_3O$ ,  $C_{10}H_{14}Cl_4O$ . На рис. 49 показан короткий хроматографический сегмент, демонстрирующий образование таких соединений в зависимости от соотношения лимонен/активный хлор. Следует отметить, что токсикологические характеристики всех идентифицированных продуктов хлорирования неизвестны.



**Рис. 49.** ПИТ хроматограмма полихлорированных продуктов водного хлорирования лимонена в зависимости от соотношения лимонен/активный хлор: [2:1], [1:2] и [1:5].

Хорошо известно, что конечными продуктами превращения органических соединений при хлорировании воды являются тригалометаны (ТГМ) [49,54,56,95,135,208]. Они идентифицируются и количественно оцениваются на станциях очистки питьевой воды по всему миру. Более того, их токсичность хорошо известна. Поэтому было важно проверить возможность образования этих опасных соединений из лимонена. Для этой цели использовался парофазный анализ [266,267]. Образцы с соотношением лимонен/активный хлор: [5:1], [2:1], [1:1], [1:2], [1:5] а также бланк-образец не содержали никаких представителей этого класса. Однако при соотношении [1:10] и [1:20] все возможные хлорбромметаны были надежно обнаружены и определены с использованием доступных стандартов (рис. 50). Интересно, что основным продуктом среди ТГМ является бромдихлорметан (7,43 ppm), за которым следует хлороформ (4,15 ppm), дибромхлорметан (1,91 ppm) и, наконец, бромформ (0,15 ppm). Образование соответствующих броморганических соединений может быть объяснено присутствием гипобромита в хлорирующем реагенте гипохлорите натрия и

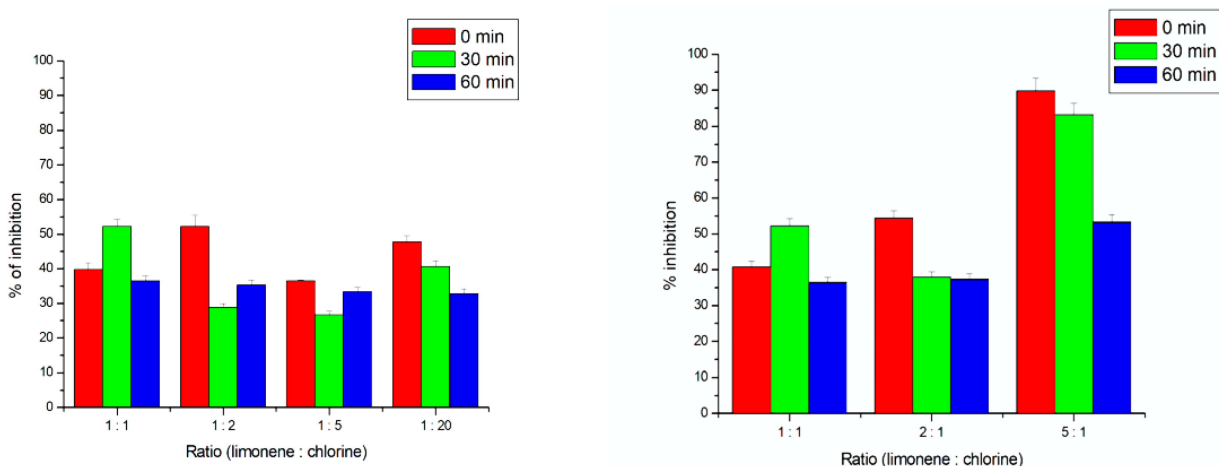
его значительно более высокой реакционной способности по сравнению с последним [268,269].



**Рис. 50.** Ион-хроматограммы на основе характерных ионов ТГМ, образующихся при водном хлорировании лимонена гипохлоритом натрия, в составе которого всегда имеется некоторое содержание брома, при соотношении лимонен/активный хлор: [1:20]. XIC означает извлеченные ионные хроматограммы по точной массе характеристического иона.

Результаты измерений токсичности<sup>12</sup> реакционной смеси водного хлорирования лимонена представлены на рис. 51. К образцам лимонена добавляли различные количества хлора и готовили в буферном растворе для достижения соотношения лимонен/активный хлор 1:1, 1:2, 1:5, и 1:20, соответственно. Ингибирование люминесценции *V. fischeri* для выбранных смесей с лимоненом после хлорирования варьировалось до 15% в зависимости от различных соотношений субстрата к активному хлору и до 20% при различном времени воздействия. Можно прийти к выводу, что токсичность хлорированных продуктов, образующихся в этих условиях, сопоставима (рис. 51 слева). Следует подчеркнуть, что количественно были определены только галоформы. Оценка токсичности отдельного соединения дала бы нам надлежащую информацию. Поскольку у нас нет стандартов, провести такую оценку было невозможно.

<sup>12</sup> Токсикологические исследования были проведены совместно с научной группой проф. Полонцы Требше (Люблянский университет, Факультет здравоохранения, Словения)



**Рис. 51.** Ингибирование биолюминесценции *V. fischeri* для выбранных смесей хлорирования с соотношением лимонен/активный хлор 1:1, 1:2, 1:5, 1:20 (слева) и 1:1, 2:1, 5:1 (справа) в буферном растворе через 0, 30 и 60 минут.

С другой стороны, в случае образцов с соотношением лимонен/активный хлор 1:1, 2:1 и 5:1, было очевидно, что ингибирование люминесценции зависит от количества лимонена в смеси, а не от количества добавленного хлора и увеличивается на 15% и 50% при увеличении в 2 и в 5 раз (рис. 51 справа). В случае смеси с соотношениями лимонен:хлор 1:1 и 2:1 мы можем наблюдать повышенное ингибирование уже в начале, до добавления хлора, но через 60 мин воздействия нет разницы в ингибировании биолюминесценции между обоими образцами. Это можно было бы объяснить образованием различных хлорированных продуктов и их количествами. Сравнивая эти результаты с результатами для образца 5:1, отчетливо видно повышенное подавление свечения перед добавлением хлора, а также после 30-минутной выдержки, когда оно достигло более 80%. После 60 мин воздействия ингибирование было выше по сравнению с ингибированием образцов с соотношением лимонен:хлор 1:1 и 2:1, но всего на 10%. В этом случае мы можем предположить, что хлорированные продукты могли быть менее токсичными для *V. Fischeri*, чем исходный лимонен, принимая во внимание, что среднее относительное стандартное отклонение анализа системы LUMIStox составило 5%.

### 3.6 Водное хлорирование йодированных ароматических соединений

Бромированные и йодированные органические соединения часто присутствуют в воде перед любой обработкой, являясь типичными экотоксикантами в образцах окружающей среды [68,264]. Их судьба при обеззараживании воды редко обсуждается, однако их преобразования могут быть весьма интересными. Исследование по долгосрочному мониторингу летучих и полуметучих ППД в питьевой воде города Уфы



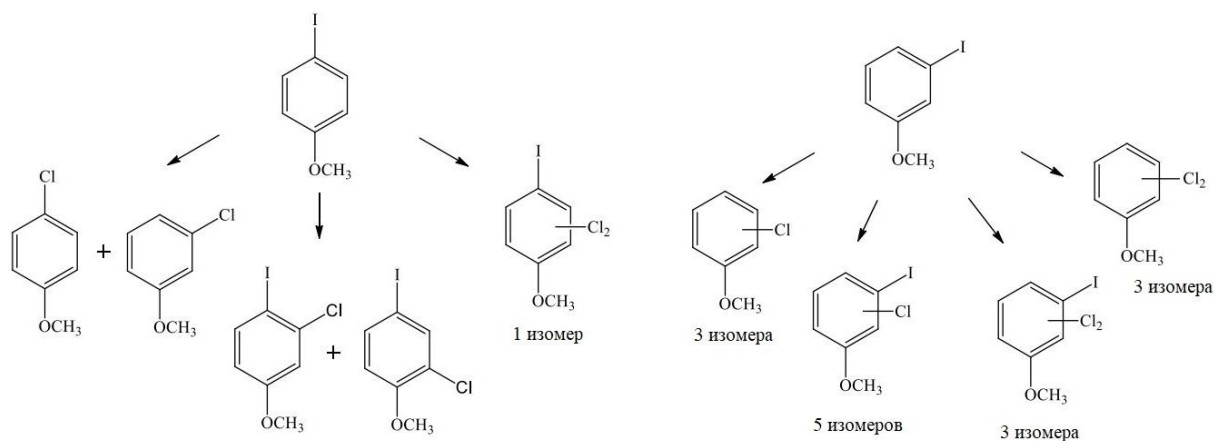


замещены электрофилом [270]. Этот процесс называется ipso-замещением. Он хорошо изучен в органических растворителях и был упомянут в нескольких исследованиях, демонстрирующих замещение брома хлором при хлорировании воды [54] и хлораминировании [53] растворенного органического вещества. Механистические и кинетические исследования включали замену брома на хлор в модельных реакциях с трибромфенолом и дибромгидроксibenзойной кислотой [54]. Ранее сообщалось о замене йода хлором в ароматическом кольце при хлорировании иопамидола [99]. Стоит отметить, что замещение йода хлором в ароматическом кольце в этих исследованиях начиналось только тогда, когда в предшественнике присутствовала сильная активирующая аминогруппа. В другой недавней статье [57] было описано предварительное образование йодароматических соединений, с последующим замещением йода хлором при водном хлорировании бисфенола А.

Те же реакции характерны для плавательных бассейнов, особенно с морской водой, содержащей гораздо более высокие уровни бромидов и йодидов [128,219,271–279]. Поэтому было важным проверить возможность замещения галогена на галоген (йод и бром хлором; хлор бромом) в ароматическом кольце при приготовлении питьевой воды. Были выбраны йодированные, бромированные и хлорированные ароматические субстраты, некоторые из которых были ранее идентифицированы при хлорировании воды/сточных вод [280], с использованием гипохлорита натрия и гипобромита в качестве наиболее популярных дезинфицирующих средств. Поскольку предполагаемые реакции, вероятно, включали бы механизм электрофильного замещения в ароматическом кольце, были намеренно выбраны активированные субстраты, содержащие метокси-, гидроксильные или аминогруппы, чтобы стимулировать этот процесс. К тому же они являются типичными модельными соединениями, используемыми в исследованиях, связанных с выяснением механизмов химических реакций, включая образование ППД. Реакция замещения галогена в воде интересна как с точки зрения органической химии, так и экологии, поскольку известно, что галогенированные фенольные ППД, как правило, более токсичны, чем галогенированные алифатические производные [29], а токсичность галогенированных соединений той же структуры возрастает в ряду:  $Cl \ll Br < I$  [12,28].

Орто- и пара-хлоранизолы, а также дихлоранизолы были первичными продуктами водного хлорирования йоданизола [186,281], что вполне естественно, учитывая, что метоксигруппа является электронодонорной и делает ароматическое кольцо более восприимчивым к реакциям электрофильного замещения. Соответственно, 3-йоданизол

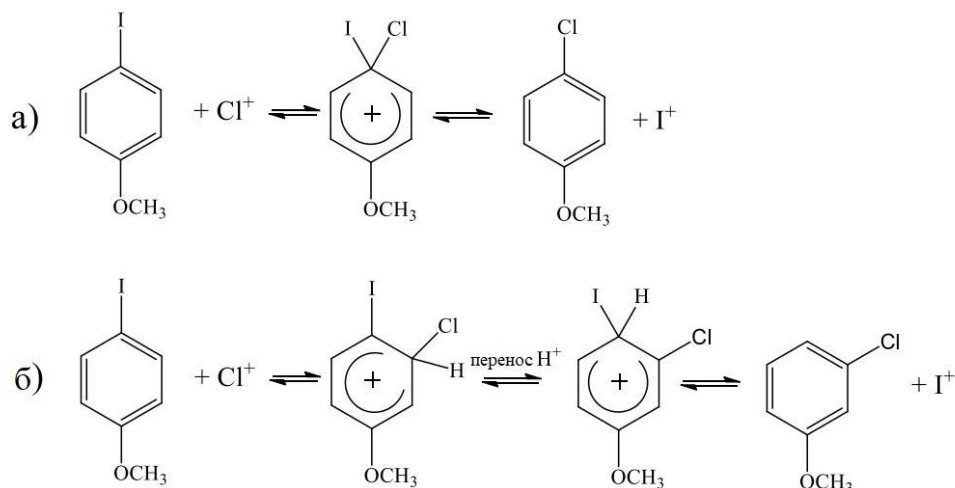
и 4-йоданизол при взаимодействии с водным раствором гипохлорита натрия, должны образовывать 2, 4, 6- хлор-, а также 2- и 6-хлорпроизводные в качестве основных классических продуктов. Как и ожидалось, эти продукты были идентифицированы в реакционных смесях. Однако, их уровни были ниже, чем у хлоранизолов без атома йода в молекуле. Рис. 52 и таблица 16 демонстрируют все продукты хлорирования йодированных анизолов в данных условиях.



**Рис. 52.** Превращение 4- и 3-йоданизола при хлорировании гипохлоритом натрия.

Все моногалогенированные анизолы были проанализированы количественно. Удивительно, но 4-хлоранизол является основным продуктом водного хлорирования 4-йоданизола. Его концентрация после 5 мин хлорирования при соотношении субстрат-хлор – 1:1 составила 6 мг/л, в то время как концентрация изомерного 3-хлоранизола составляла 0,3 мг/л. Остаточный уровень 4-йоданизола в этой реакции составлял 48 мг/л. Появление атома хлора в положении, первоначально занимаемом йодом, может быть объяснено ипсо-атакой электрофила  $\text{Cl}^+$  в рамках механизма  $\text{S}_{\text{E}}$  (рис. 53а) [282,283]. Метоксигруппа направляет и способствует электрофильной атаке в орто- и пара-положения кольца. Когда пара-положение уже занято йодом, то это приводит к ипсо-замещению йода с образованием 4-хлоранизола. Этот результат убедительно подтверждает гипотезу [57] о предварительном образовании (когда это возможно) йодароматических соединений с последующим замещением йода хлором в реакциях водного хлорирования. Гипохлорит стимулирует этот процесс, поскольку уходящие частицы  $\text{I}^+$  легко окисляются до неактивного  $\text{IO}_3^-$  и, следовательно, смещают равновесие вправо. В альтернативном механизме ипсо-замещения предварительно может образовываться гипервалентное производное йода, которое ранее

было обнаружено при образовании 4-хлоранизола в присутствии LiCl и mCPBA / TsOH•H<sub>2</sub>O [284], в то время как синтетические подходы, используемые в препаративной органической химии, включают некоторые другие методы замены йода хлором [285,286]. Анион IO<sup>-</sup> может быть дополнительно окислен до IO<sub>3</sub><sup>-</sup>.



**Рис. 53.** Вероятные механизмы дейодирования посредством ипсо-замещения I на Cl (а) и миграция H<sup>+</sup> (б).

Альтернативная благоприятная орто-атака электрофильного Cl<sup>+</sup> на 4-йоданизол приводит к образованию 2-хлор-4-йоданизола, являющегося вторым основным продуктом реакции (таблица 16). Еще более интересным стало обнаружение 3-хлоранизола в качестве продукта водного хлорирования 4-йоданизола. Теоретически электрофил Cl<sup>+</sup> способен атаковать мета-положение анизольного кольца. Хотя эта атака менее благоприятна, чем атака в положения 2 или 4, она не запрещена и даже в некоторой степени направлена соседним атомом йода. Дальнейшая миграция H<sup>+</sup> в образующийся σ-комплекс может сопровождаться последующей потерей I<sup>+</sup> (Рис. 53б). Обычно в классической органической химии механизм S<sub>E</sub> включает потерю протона из-за образования сопряженного основания во время реализации механизма. Однако, в случае хлорирования воды частицы I<sup>+</sup> могут быть легко удалены из-за упомянутой выше окислительной среды, приводящей к его окислению в неактивный IO<sub>3</sub><sup>+</sup> ион. С другой стороны, дейодирование может происходить в результате каскада окислительно-восстановительных реакций, включая гипервалентный йод. Возможные промежуточные продукты могут быть подобны тем, которые показаны на рис. 53. Менее вероятно, что

задействован радикальный механизм, поскольку не было обнаружено продуктов хлорирования по метильной группе. Однако, нельзя полностью исключать этого.

Та же логика может быть применена в случае образования изомерных хлоранизолов при водном хлорировании 3-йоданизола. Стоит отметить, что в этом случае метоксигруппа не активирует электрофильное замещение в третьем положении кольца, занимаемого йодом. Вот почему ипсо-замещение (благоприятное для 4-йоданизола) не приводит к высоким выходам хлоранизолов (таблица 16). Тем не менее, в реакционной смеси было обнаружено шесть соединений (три хлоранизола и три дихлоранизола), демонстрирующих возможность замещения йода хлором и в этом случае, вероятно по механизму б на рис. 53. Важно отметить, что уровни изомерных моноклоранизолов довольно схожи после 15 мин реакции (0,2 мг/л для 3-хлоранизола, 0,1 мг/л для 4-хлоранизола и 0,3 мг/л для 2-хлоранизола). Концентрация 3-йоданизола через 15 мин реакции составлял 40 мг/л. Если 3-хлоранизол образуется в процессе ипсо-замещения, образование изомерных 2- и 4-хлоранизолов требует более сложных реакций. Низкие уровни изомерных моноклоранизолов доказывают низкую конкурентоспособность соответствующих процессов.

Основными продуктами водного хлорирования 3-йоданизола являются ожидаемые хлорйоданизолы, образующиеся в соответствии с классическим механизмом электрофильного замещения, направленного активирующей метоксигруппой в орто- и пара-положения. Более того, йод и частично ОСН<sub>3</sub> в этом предшественнике осуществляют направление замещения в одни и те же положения, что делает образование соответствующих изомеров еще более предпочтительным (таблица 16).

Скорость реакции водного хлорирования йодбензола была значительно ниже из-за отсутствия активирующей метоксигруппы. Однако, аналогично йоданизолам, продукты, не содержащие йода, а именно 1,2- и 1,4-дихлорбензолы, были надежно обнаружены вместе с продуктами обычных реакций электрофильного замещения S<sub>E</sub> (2- и 4-хлорйодбензолы, дихлорйодбензолы). Промежуточный хлорбензол был ранее идентифицирован в чистом образце, как примесь в используемом для экстракции дихлорметане, и, хотя его содержание в реакционных смесях было выше, чем в чистом образце, он был исключен из рассмотрения. Вероятнее всего он мог образоваться в результате ипсо-замещения, но в недостаточном для измерения количестве в сравнении с другими продуктами.

**Таблица 16.** Продукты, идентифицированные в реакциях 4-йоданизола с гипохлоритом натрия (соотношение 1:1) через 5 мин, 3-йоданизола и йодбензола с гипохлоритом натрия (соотношение 1:1) через 15 мин.

Название соединения	RT, сек	Молекулярная масса, г/моль	Относительное количество, %
<b>4-Йоданизол</b>	798	233,9533	87,4
3-Хлоранизол	610	142,0181	0,47
4-Хлоранизол	618	142,0180	9,93
4-Йодо-3-хлоранизол	945	267,9146	0,04
4-Йодо-2-хлоранизол	954	267,9146	2,15
4-Йодо-2,6-дихлоранизол	995	301,8757	0,01
<b>3-Йоданизол</b>	787	233,9534	75,0
3-Хлоранизол	612	142,0181	0,23
4-Хлоранизол	624	142,0181	0,10
2-Хлоранизол	635	142,0181	0,44
Дихлоранизол (изомер)	777	175,9790	0,05
Дихлоранизол (изомер)	785	175,9790	0,14
Дихлоранизол (изомер)	814	175,9790	0,02
Йодхлоранизол (изомер)	874	267,9146	0,05
Йодхлоранизол (изомер)	931	267,9146	0,05
Йодхлоранизол (изомер)	937	267,9146	2,44
Йодхлоранизол (изомер)	950	267,9146	17,8
Йодхлоранизол (изомер)	976	267,9146	3,40
Дихлорйоданизол (изомер)	1021	301,8758	0,03
Дихлорйоданизол (изомер)	1067	301,8758	0,11
Дихлорйоданизол (изомер)	1120	301,8758	0,14
<b>Йодбензол</b>	550	203,9428	92,7
1,4-Дихлорбензол	526	145,9686	0,03
1,2-Дихлорбензол	549	145,9686	0,01
4-Хлорйодбензол	720	237,9042	3,13
2-Хлорйодбензол	741	237,9042	3,44
Дихлорйодбензол (изомер)	871	271,8654	0,14
Дихлорйодбензол (изомер)	875	271,8654	0,32
Дихлорйодбензол (изомер)	904	271,8654	0,05
Дихлорйодбензол (изомер)	908	271,8654	0,18

Наличие дихлорбензолов может быть обусловлено протеканием реакций ипсозамещения йода хлором промежуточных йодхлорбензолов, аналогичным тем, что показаны на рис. 53, или хлорированию хлорбензола, образующегося на первой стадии. В любом случае, выходы этих дихлорбензолов были низкими, что демонстрирует, не столь выраженное замещение йода хлором в неактивированном субстрате.

Полученные результаты показывают, что присутствие активирующей группы в соответствующем положении ароматического кольца значительно облегчает замену йода хлором. Этот вывод подтверждает более ранние результаты [99], демонстрирующие замещение йода только тогда, когда боковая амидная группа преобразована в сильную электронодонорную аминогруппу. Поскольку активирующие гидроксид- и метоксигруппы являются наиболее частыми заместителями в ароматических кольцах гуминовых веществ, замена йода хлором при подготовке питьевой воды является весьма благоприятным фактором.

### 3.7 Водное хлорирование бромированных ароматических соединений

Водное хлорирование 4-броманизола протекало с реализацией многочисленных конкурирующих реакций, в результате чего был получен широкий спектр продуктов, начиная от монохлоранизола и заканчивая трихлорброманизолом (таблица 17).

**Таблица 17.** Продукты, идентифицированные в реакциях 4-броманизола с гипохлоритом натрия (соотношение 1:1) через 15 мин, 4-бром-, 2-броманилинов и 4-бромфенола с гипохлоритом натрия (соотношение 5:1) через 5 мин.

Название соединения	RT, сек	Молекулярная масса, г/моль	Относительное количество, %
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<b>4-Броманизол</b>	701	185,9672	71,1
4-Хлоранизол	620	142,0181	0,60
2-Хлоранизол	635	142,0180	0,55
Хлорброманизол (изомер)	783	221,9262	0,06
Хлорброманизол (изомер)	857	221,9262	0,23
Хлорброманизол (изомер)	860	221,9262	25,6
2,4-Дихлоранизол	784	175,9790	0,19
Дихлорброманизол	897	240,8638	0,09
Диброманизол	933	265,8759	1,50
Трихлорброманизол	1048	274,8243	0,08
<b>4-Бромфенол</b>	777	171,9517	53,0
4-Хлорфенол	705	128,0023	0,09
2-Хлор-4-бромфенол	760	207,9107	27,1
2,4-Дибромфенол	834	142,0180	0,31
2,4,6-Трихлорфенол*	838	175,9790	следы
2,6-Дихлор-4-бромфенол	914	267,9146	19,2
2,4-Дибром-6-хлорфенол	985	267,9146	0,30
2,4,6-Трибромфенол*	1055	267,9146	следы

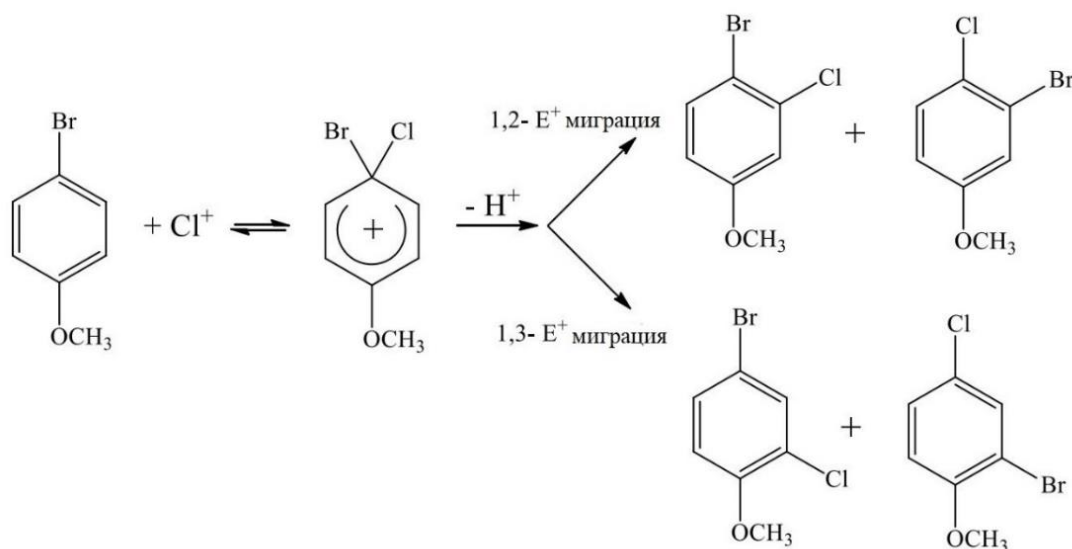
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<b>4-Броманилин</b>	791	170,9675	55,0
4-Хлоранилин	714	127,0183	0,10
2,4-Дихлоранилин	821	160,9794	0,01
2,4,6-Трихлоранилин	885	194,9406	0,03
Бромхлоранилин (изомер)	894	206,9264	2,21
Бромхлоранилин (изомер)	898	206,9264	39,5
Метокси-4-броманилин	937	185,9549	0,41
2-Бром-4,6-дихлоранилин	957	240,8874	0,11
4-Бром-2,6-дихлоранилин	961	240,8874	0,45
2,4-Диброманилин	973	250,8762	0,31
2,6-Дибром-4-хлоранилин	1027	284,8372	0,01
2,4-Дибром-6-хлоранилин	1032	284,8371	0,09
2,4,6-Триброманилин	1101	328,7867	1,62
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	1604	289,9678	0,15
<b>2-Броманилин</b>	720	170,9675	61,9
2-Хлоранилин	643	127,0185	0,45
2,4-Дихлоранилин	743	160,9794	0,04
Бромхлоранилин (изомер)	819	206,9267	25,7
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> NO*	837	174,9585	следы
2,4,6-Трихлоранилин	884	194,9404	0,01
Диброманилин	893	250,8764	0,03
Бромхлоранилин (изомер)	895	206,9267	10,8
C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> BrClNO*	915	220,9055	следы
2-Бром-4,6-дихлоранилин	957	240,8874	0,90
4-Бром-2,6-дихлоранилин	961	240,8874	0,13
2,6-Дибром-4-хлоранилин*	1027	284,8372	следы
2,4-Дибром-6-хлоранилин*	1032	284,8371	следы
C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrClN <sub>2</sub>	1462	297,9682	0,04

\* наблюдался на измеримых уровнях только в эксперименте с соотношением хлора субстрата 1:1 через 45 мин.

Количественный анализ, проведенный для 4-бром-, 4-хлор- и 2-хлоранизолов, показал низкие уровни продуктов дебромирования (47, 0,2 и 0,2 мг/л соответственно) из-за более вероятных классических реакций электрофильного замещения (S<sub>E</sub>). Образование основных продуктов (т.е. трех изомерных хлорброманизолов) было вполне ожидаемо на основе классических реакций S<sub>E</sub> или ипсо-замещения. Не представлялось возможным различить точное положение атомов Cl и Br в структурах по причине отсутствия стандартов и высокого сходства масс-спектров, поэтому просто было зафиксировано количество изомеров. И несмотря на это, было очевидно, что должен быть задействован другой механизм, а не классический S<sub>E</sub> замещения атомов водорода в



ароматическом кольце или ипсо-замещение. Рассмотрим несколько сценариев миграции электрофила в ароматическом кольце по трем возможным механизмам: внутримолекулярный, внемолекулярный и межмолекулярный [287,288]. Внутримолекулярный механизм включает миграцию электрофила в положение, смежное с ипсо-положением (1,2- $E^+$  миграция). Внемолекулярный механизм может протекать без выхода электрофила из “тесной пары”, но с достаточно свободной миграцией в другие положения, т.е. 1,3- $E^+$  миграция. Для межмолекулярного механизма характерна диффузия элиминируемого электрофила в растворитель и его дальнейшие реакции с различными частицами. Поскольку миграция может затрагивать как Cl, так и Br, количество возможных хлорброманизолов, образующихся при хлорировании, увеличивается (Рис. 54). Последнее утверждение подтверждается результатами эксперимента.

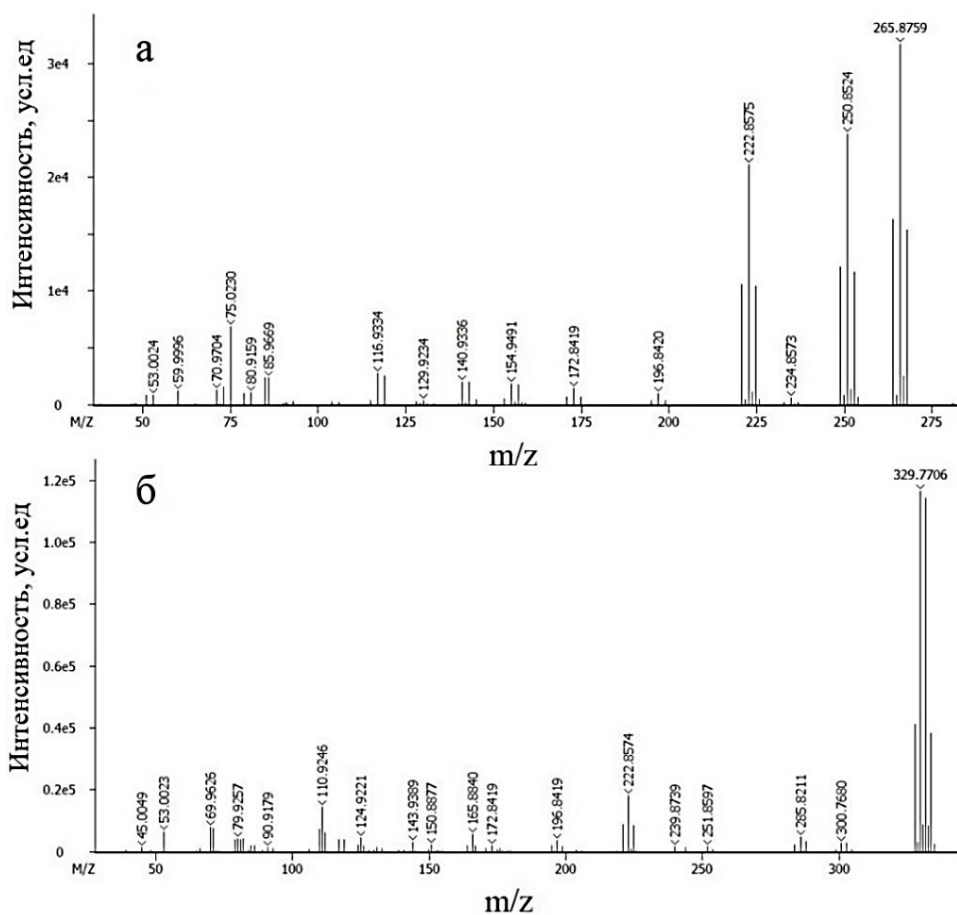


**Рис. 54.** Возможные внутримолекулярные, внемолекулярные и межмолекулярные механизмы электрофильного замещения.

Образование хлоранизолов может быть результатом реакций, аналогичных тем, которые протекают при образовании продуктов хлорирования йоданизолов, не содержащих йода. Выходы соответствующих 2- и 4-хлоранизолов невелики (как и для йоданизола), но в любом случае довольно выражены по сравнению с другими продуктами. На самом деле они занимают 3-е и 4-е места среди продуктов реакции (Таблица 17). Причина более низкого уровня ипсо-замещения может заключаться в менее благоприятном устранении катиона брома по сравнению с катионом йода. Более

того, возможна и обратная реакция, поскольку бром гораздо менее окисляем, чем йод, и не сразу покидает реакционную смесь.

Еще более интересным идентифицированным продуктом является диброманизол. Это второй основной продукт реакции. Поскольку в исходных йодсодержащих субстратах не было обнаружено никаких бромированных соединений, источник брома не является примесью к гипохлориту или любым другим используемым реагентам. Реакционноспособный  $\text{Br}^+$  может образовываться при хлорировании воды в качестве элиминируемой частицы реакции ипсо-замещения. Хотя диффундирующий в растворитель  $\text{Br}^+$  также может быть окислен до  $\text{BrO}_3^-$  аниона [59], его значительно более высокая реакционная способность в реакции ароматического замещения даже по сравнению с  $\text{Cl}^+$  [51] запускает его немедленное взаимодействие с доступными ароматическими субстратами, образующими новые бромированные соединения, т.е. диброманизол. Упомянутый выше механизм межмолекулярной миграции электрофилов мог бы быть хорошо применен здесь для объяснения появления этого продукта. Высокая реакционная способность  $\text{Br}^+$  может быть дополнительно доказана тем обстоятельством, что помимо дибромированных соединений в реакции водного хлорирования 4-бромфенола присутствует трибромфенол (Таблица 17). Наличие 2х или 3х атомов брома в молекуле можно четко наблюдать по характерному изотопному составу и точной массе молекулярных ионов для диброманизола (Рис. 55а) и трибромфенола (Рис. 55б), что не оставляет сомнений в их образовании при хлорировании 4-броманизола и 4-бромфенола соответственно.



**Рис. 55.** Масс-спектры ИЭ с высоким разрешением диброманизола (а) и трибромфенола (б). Молекулярные ионы обоих соединений демонстрируют идеальную изотопную структуру, характерную для 2 и 3 атомов брома в молекуле соответственно.

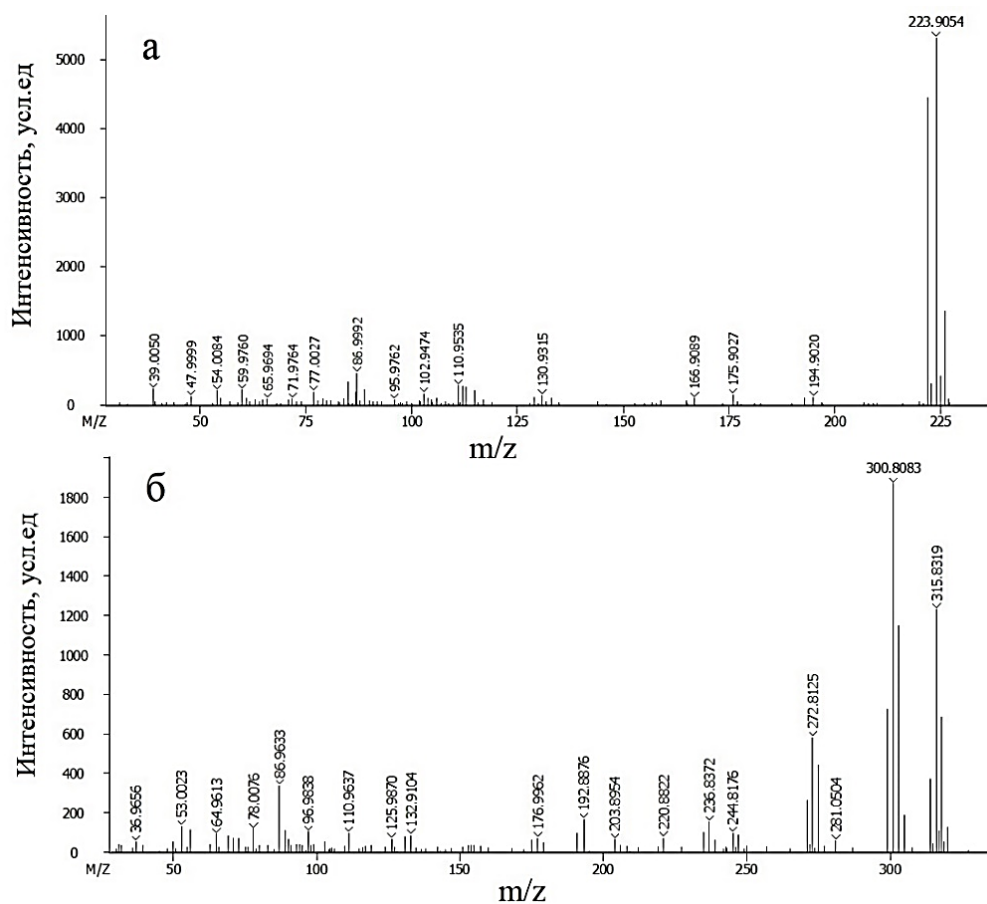
Замена  $-\text{OCH}_3$  на  $-\text{OH}$  или  $-\text{NH}_2$ -группу в исходном ароматическом субстрате значительно увеличивает количество образующихся продуктов хлорирования. Более высокая электронодонорная способность  $-\text{OH}$  и  $-\text{NH}_2$  групп делает бензольное кольцо более доступным для электрофильной атаки. Все виды упомянутых выше механизмов  $\text{S}_\text{E}$  (классический  $\text{S}_\text{E}$ ,  $\text{ipso-S}_\text{E}$  с миграцией электрофила/без нее и их комбинация) реализуются для получения моно-, ди-, три- и тетразамещенных фенолов и анилинов (Таблица 17). Концентрации монозамещенных продуктов были низкими (0,1 мг/л для 4-хлорфенола и 4-хлоранилина и 0,2 мг/л для 2-хлоранилина). Замена брома хлором не приводит к удалению электрофильного  $\text{Br}^+$  из реакционной смеси, как в случае с йодом. Более того, будучи более реакционноспособным, чем  $\text{Cl}^+$  он участвует в образовании различных дибром- и трибромпроизводных. Таким образом, триброманилин является третьим основным продуктом в соответствующей реакционной смеси (Таблица 17).

Хлорирование 2- и 4-броманилинов неожиданно привело к образованию нескольких окисленных продуктов со степенью ненасыщенности **5** ( $C_6H_3Cl_2NO$  и  $C_6H_3ClBrNO$ ) и **10** ( $C_{12}H_7BrN_2O_2$ ), а также к некоторым димерным молекулам ( $C_{12}H_{10}BrClN_2$ ). Окисление путем переноса одного электрона с образованием фенольных или карбонильных соединений является известной реакцией  $HOCl$  и  $HOBr$  с ароматическими соединениями [289,290]. Анилиновое кольцо, богатое электронами, может быть окислено гипохлоритом натрия, что приводит к введению кислорода или окислительному соединению первичных ароматических аминов. Аналогичные продукты наблюдались при хлорировании иопамидола [99], где авторы отнесли структурный фрагмент азобензола к этой группе ППД. Условия во время наших экспериментов были схожими, следовательно, можно предположить, что обнаруженные молекулы имеют аналогичные структуры.

### 3.8 Водное бромирование хлорированных ароматических соединений

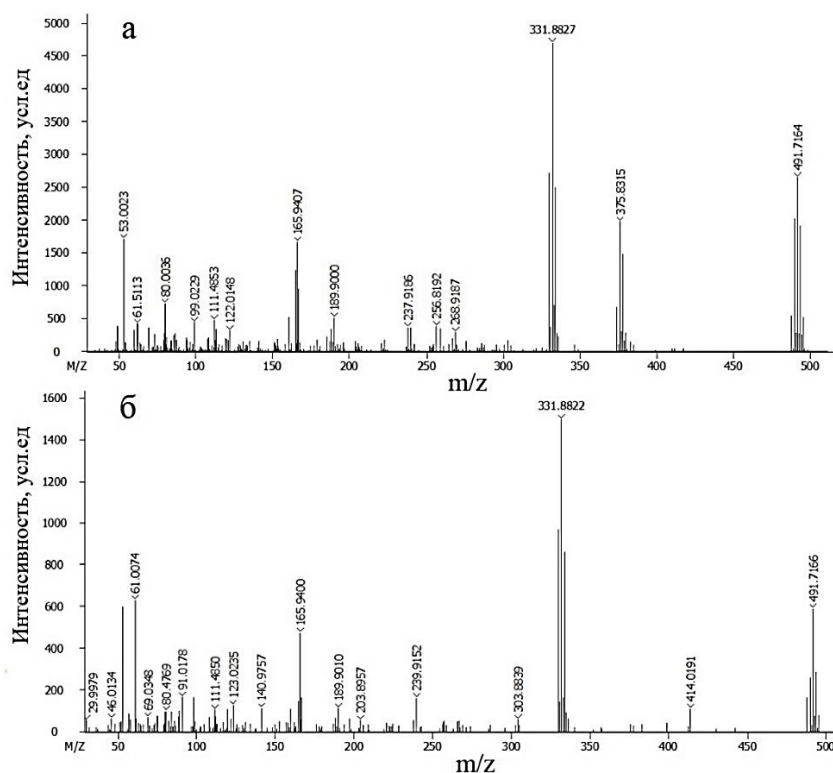
Было интересно изучить возможность замены хлора бромом. Хотя водное бромирование ароматических субстратов происходит заметно быстрее, чем хлорирование [51], все еще не было очевидным, что  $Cl^+$  может быть удален из кольца в результате этой реакции. Бромирование хлорированных фенолов и анизолов не привело к образованию большого разнообразия ППД. Таким образом, 2- и 4-хлорфенолы были преобразованы в основном в бром- и дибромхлорфенолы, в то время как единственными продуктами превращения 2-хлоранизола были 4-бром- и 6-бром-2-хлоранизол. Однако, были обнаружены некоторые необычные продукты. Например, образование трибромфенола указывало на то, что механизм ипсо-замещения ( $ipso-S_E$ ) также был возможен, даже несмотря на то, что удаление  $Cl^+$  во время реакций классического электрофильного замещения ( $S_E$ ) менее вероятно из-за его более низкой термодинамической стабильности.

Некоторые второстепенные продукты бромирования 2- и 4-хлорфенолов содержали дополнительный атом кислорода ( $C_6H_4BrClO_2$  и  $C_7H_5Br_2ClO_2$ ). Масс-спектры обоих соединений показывают наличие дополнительных  $-OH$  или  $-OCH_3$  групп соответственно (Рис. 56а и 56б). Это может быть результатом упомянутых выше процессов окисления.



**Рис. 56.** Масс-спектры ИЭ с высоким разрешением ППД, образующихся при бромировании:  $C_6H_4BrClO_2$  (а) и  $C_7H_5Br_2ClO_2$  (б). Оба спектра демонстрируют интенсивные пики молекулярных ионов с изотопными картинами, отражающими присутствие соответствующих галогенов.

Свободнорадикальный механизм второстепенных процессов может также объяснить введение групп  $-OH$  или  $-OCH_3$  из соответствующих радикалов. Бромирование привело также к образованию некоторых димерных продуктов ( $C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$ ), аналогичных тем, которые наблюдались при хлорировании броманилинов. Судя по степени ненасыщенности (8) и их масс-спектрам, эти изомеры, вероятно, представляют собой бромированные хлорфеноксифенолы (Рис. 57а и 57б). Поскольку определение точной структуры этих ППД не было основной целью данного исследования, мы не фокусировались на их выделении, ограничившись предварительной идентификацией (Таблица 18).



**Рис. 57.** Масс-спектры EI с высоким разрешением 2 изомерных ППД состава  $C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$  (а, б), образовавшихся в ходе реакции окислительной димеризации.

**Таблица 18.** Продукты, идентифицированные в реакциях 4- и 2-хлорфенола с гипобромитом натрия (соотношение 5:1) через 15 мин.

Название соединения	RT, сек	Молекулярная масса, г/моль	Относительное количество, %
<b>4-Хлорфенол</b>	700	128,0023	64,0
2-Бром-4-хлорфенол	751	207,9106	3,6
2,6-Дибром-4-хлорфенол	980	285,8211	31,6
2,4,6-Трибромфенол*	1055	329,7710	следы
$C_6H_4BrClO_2$	1067	223,9054	0,65
$C_7H_5Br_2ClO_2$	1126	300,8085	0,06
$C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$ (изомер)	1611	331,8822	0,04
$C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$ (изомер)	1615	331,8822	0,05
<b>2-Хлорфенол</b>	500	128,0023	50,7
4-Бром-2-хлорфенол	759	207,9106	4,01
6-Бром-2-хлорфенол	784	207,9105	4,10
2,4-Дибром-6-хлорфенол	985	285,8212	41,0
2,4,6-Трибромфенол	1055	329,7710	0,05
$C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$ (изомер)	1617	331,8822	0,01
$C_{12}H_5Br_3Cl_2O_2$ (изомер)	1623	331,8822	0,13

\* наблюдался на измеримых уровнях только в эксперименте с соотношением хлора субстрата 1:1 через 45 мин.

Бромирование 3-хлор- и 4-хлоранилина не выявило каких-либо особенностей электрофильного замещения, связанных с потерей атома хлора. Первичные продукты составляли в основном различные бромированные хлоранилины. Молекулярная симметрия существенно влияет на количество возможных продуктов из-за определенных положений, доступных для  $S_E$ . Бромирование 4-хлоранилина привело к образованию только одного монобромированного, одного дибромированного и одного трибромированного продукта, в то время как 3-хлоранилин дал три монобромированных, три дибромированных и один трибромированный хлоранилин (Таблица 19). В отличие от фенолов, хлоранилины (особенно 3-хлоранилин), взаимодействуя с гипобромитом натрия, дают большую группу димеризованных продуктов. Если единственными продуктами окислительного связывания иопамидола были структуры, содержащие азобензольный фрагмент со степенью ненасыщенности 9 [99], наши эксперименты показали образование димерных продуктов со степенью ненасыщенности от 8 до 10. Следовательно, этот результат расширяет структурное разнообразие этих соединений за пределы азобензольной части до феназина, дифениламина или родственных структур. Тем не менее, если ранее эти продукты считались побочными, то здесь они занимают значительную долю, достигая почти 20% (рассчитанных с использованием соответствующих площадей пиков, относящихся к сумме всех площадей пиков) от общего количества обнаруженных соединений. Этот факт указывает на то, что вместе с  $S_E$ -реакциями, реакции окислительной димеризации играют значительную роль в общей трансформации хлоранилинов, приводя к их высокой конверсии, поскольку в реакционных смесях остается менее 10% исходных хлоранилинов.

**Таблица 19.** Продукты, идентифицированные в реакциях 4-хлор- и 3-хлоранилина с гипобромитом натрия (соотношение 5:1) через 15 мин.

Название соединения	RT, сек	Молекулярная масса, г/моль	Относительное количество, %
<b>4-Хлоранилин</b>	708	127,0184	9,17
2-бром-4-хлоранилин	893	206,9265	84,4
2,6-Дибром-4-хлоранилин	1025	284,8371	3,50
Трибромхлоранилин	1251	364,7452	следы
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	1285	110,9996	2,34
C <sub>15</sub> H <sub>4</sub> BrClNO	1435	110,9996	0,45
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> ClN <sub>2</sub>	1614	375,8798	0,14
<b>3-Хлоранилин</b>	706	127,0184	3,30
Бромхлоранилин (изомер)	892	206,9265	19,9
Бромхлоранилин (изомер)	908	206,9265	12,0
Бромхлоранилин (изомер)	974	206,9265	19,0
Дибромхлоранилин (изомер)	1047	284,8371	2,35
Дибромхлоранилин (изомер)	1123	284,8371	9,30
Дибромхлоранилин (изомер)*	1144	284,8371	следы
Трибромхлоранилин	1251	364,7452	13,3
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	1279	110,9995	2,02
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1329	247,9902	7,45
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1366	247,9902	0,22
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1401	247,9902	0,47
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1429	329,9141	0,21
C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1453	329,9141	1,10
C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	1457	182,0839	5,50
C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1504	327,8981	0,22
C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1524	327,8981	0,06
C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1554	327,8981	0,23
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1561	216,0449	0,30
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1569	216,0449	0,12
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1592	331,9292	0,31
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1597	331,9292	0,03
C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1631	331,9292	0,04
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1589	218,9140	0,26
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1609	218,9140	0,33
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1613	218,9140	0,18
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1616	218,9140	0,11
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1659	409,8399	1,46
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1689	409,8399	0,07
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1694	409,8399	0,02
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1713	409,8399	0,03
C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (изомер)	1738	409,8399	0,11

\* наблюдался на измеримых уровнях только в эксперименте с соотношением хлора субстрата 1:1 через 45 мин.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов хроматомасс-спектрометрических исследований трансформации авобензона, лимонена, ресвератрола и ряда галогенированных ароматических субстратов в условиях обеззараживания воды были установлены структуры широкого ряда новых побочных продуктов дезинфекции, расширен набор объектов для проведения системного экологического мониторинга и аналитического контроля. Полученный экспериментальный материал позволяет проводить более корректную и надежную оценку экологической безопасности процессов водоподготовки. Для подавляющего числа обнаруживаемых побочных продуктов дезинфекции (ППД) отсутствует информация об их токсикологических характеристиках. Поэтому идентифицированные продукты водного хлорирования и бромирования изученных в данной работе органических субстратов можно рекомендовать для проведения исследования их токсикологических показателей.

Таким образом можно сформулировать основные результаты и **выводы** исследования:

1. На основе результатов хроматомасс-спектрометрических исследований были установлены подробные схемы трансформации авобензона в условиях водного хлорирования в присутствии добавок неорганических ионов  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$ . Ассортимент ППД авобензона существенно зависит от состава воды и преобладания в ней того или иного иона. Идентифицировано более 60 продуктов, ряд которых содержал атомы хлора, брома и йода. Основными продуктами являются замещенные галогенированные ароматические альдегиды, кислоты, ацетофеноны и фенолы.

2. Подтверждено наличие некоторых из установленных продуктов глубокой трансформации водного хлорирования авобензона в реальных образцах пресной и морской воды из бассейнов. В том числе обнаружены 4-метоксибензоилхлорид и  $\alpha, \alpha$ -дихлоро-4-третбутилацетофенон, которые, как известно, довольно токсичны.

3. Водное бромирование авобензона приводит к широкому набору побочных продуктов дезинфекции. Однако, токсичность бромированных соединений, как правило выше, чем у их хлорированных аналогов. Бромформ является одним из основных продуктов реакции в данных условиях (97 нг). Количество образующегося бромформа увеличивается до 6400 нг в присутствии ионов двухвалентной меди. Результаты

позволяют говорить о необходимости крайне осторожного перехода на использования водного бромирования вместо хлорирования.

4. На основе результатов хроматомасс-спектрометрических исследований были установлены подробные схемы трансформации ресвератрола в условиях водного хлорирования гипохлоритом натрия. Изучение показало быструю трансформацию этого соединения в условиях хлорирования воды. При помощи ГХ-МСВР и ЖХ-МСВР было идентифицировано 82 продукта водного хлорирования ресвератрола, включая экологически значимые хлорфенолы и полихлорированные бифенилы.

5. Изучена трансформация распространенного органического терпена – лимонена в условиях водного хлорирования гипохлоритом натрия. При помощи ГХ-МСВР было идентифицировано 28 продуктов, содержащих в своем составе атомы хлора. Основными реакциями являются процессы электрофильного присоединения и элиминирования. Токсикологические характеристики продуктов хлорирования лимонена на настоящий момент не изучены.

6. Исследована возможность замещения галогена на галоген в ароматических субстратах в условиях водного хлорирования. Обработка гипохлоритом натрия различных активированных йодированных и бромированных субстратов продемонстрировала реализацию нескольких механизмов электрофильного замещения в ароматическом кольце. Помимо классических продуктов электрофильного замещения, включающих замену водорода на хлор, вполне конкурентоспособной является ипс-атака хлора, приводящая к замене хлором йода или брома.

7. Впервые показана возможность замещения хлора на бром при водном бромировании ароматических хлорсодержащих субстратов, таких как 2-хлорфенол и 4-хлорфенол. В обоих случаях было зарегистрировано образование трибромфенола. Это важный момент с точки зрения экологической безопасности, поскольку токсичность броморганических соединений, как правило, выше, чем их хлорорганических аналогов.

## Список сокращений

АООС США – Агентство по охране окружающей среды США (англ. EPA)

EPA – United States Environmental Protection Agency

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГУК – галоуксусные кислоты

ППД – побочные продукты дезинфекции

ТГМ – тригалометаны

HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation

## Список литературы

1. Richardson S.D., Postigo C. Drinking Water Disinfection By-products // Emerging Organic Contaminants and Human Health. — 2011. Т. 20. — С. 93–137.
2. Richardson S.D., Plewa M.J. To regulate or not to regulate? What to do with more toxic disinfection by-products? // Journal of Environmental Chemical Engineering. — 2020. — Т. 8. — № 4. — С. 103939.
3. World Health Organization. Water and Sanitation Fact Sheet. [Электронный ресурс]. — 1996. — С. 112.
4. Cutler D., Miller G. The role of public health improvements in health advances: The twentieth-century United States // Demography. — 2005. — Т. 42, — № 1. — С. 1–22.
5. Environmental Protection Agency. National Primary Drinking Water Regulations: Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule. — 2006. — Т. 71, — № 2. — С. 387–493.
6. Rook J.J. Formation of haloforms during chlorination of natural waters // Water Treatment Examination — 1974. — № 23. — С. 234–243.
7. Bellar T.A., Lichtenberg J.J., Kroner R.C. The Occurrence of Organohalides in Chlorinated Drinking Waters // Journal of the American Water Works Association. — 1974. — Т. 66, — № 12. — С. 703–706.
8. EUCD. Directive 98 / 83 / EC // Official Journal of the European Communities. — 1998. — Т. 41. — С. 32–54.
9. Bellar T.A., Lichtenberg J.J., Kroner R.C. Occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters // Journal of the American Water Works Association. — 1974. — Т. 66. — С. 703–706.
10. Allen, J. M., Plewa, M.J., Wagner, E.D., Wei, X., Bokenkamp, K., Hur, K., Jia, Ai., Liberatore, H.K., Lee, C.-F.T., Shirkhani, R., Krasner, S.W., Richardson, S.D. Drivers of Disinfection Byproduct Cytotoxicity in U.S. Drinking Water: Should Other DBPs Be Considered for Regulation? // Environmental Science and Technology. — 2022. — Т. 56, — № 1. — С. 392–402.
11. Wagner E.D., Plewa M.J. CHO cell cytotoxicity and genotoxicity analyses of disinfection by-products: An updated review // Journal of Environmental Sciences. — 2017. — Т. 58. — С. 64–76.
12. Plewa, M.J., Muellner, M.G., Richardson, S.D., Fasano, F., Buettner, K.M., Woo, Y.-T., McKague, A.B., Wagner E.D. Occurrence, Synthesis, and Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity of Haloacetamides: An Emerging Class of Nitrogenous Drinking Water Disinfection Byproducts // Environmental Science and Technology. — 2008. — Т. 42. — № 3. — С. 955–961.
13. Plewa, M.J., Simmons, J.E., Richardson, S.D., Wagner E.D. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity of the haloacetic acids, a major class of drinking water

disinfection by-products // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2010. — T. 51. — № 8–9. — С. 871–878.

14. Plewa, M.J., Wagner, E.D., Richardson, S.D., Thruston, A.D., Woo, Y.-T., McKague A.B. Chemical and Biological Characterization of Newly Discovered Iodoacid Drinking Water Disinfection Byproducts // *Environmental Science and Technology*. — 2004. — T. 38. — № 18. — С. 4713–4722.

15. Richardson S., Plewa M., Wagner E., Schoeny R., Demarini D. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. — 2007. — T. 636. — № 1–3. — С. 178–242.

16. Richardson S.D., Postigo C. A new technique helps to uncover unknown peptides and disinfection by-products in water // *Journal of Environmental Sciences*. — 2016. — T. 42. — С. 6–8.

17. Richardson S.D., Ternes T.A. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues // *Analytical Chemistry*. — 2018. — T. 90. — № 1. — С. 398–428.

18. Yang M., Zhang X. Current trends in the analysis and identification of emerging disinfection byproducts // *Trends in Environmental Analytical Chemistry*. — 2016. — T. 10. — С. 24–34.

19. Li J., Wang W., Moe B., Wang H., Li X.-F. Emerging Disinfection Byproducts, Halobenzoquinones: Effects of Isomeric Structure and Halogen Substitution on Cytotoxicity, Formation of Reactive Oxygen Species, and Genotoxicity // *Environmental Science and Technology*. — 2016. — T. 50. — № 13. — С. 6744–6752.

20. Pan Y., Zhang X. Four Groups of New Aromatic Halogenated Disinfection Byproducts: Effect of Bromide Concentration on Their Formation and Speciation in Chlorinated Drinking Water // *Environmental Science and Technology*. — 2013. — T. 47. — № 3. — С. 1265–1273.

21. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Popov M.S., Latkin T.B., Lebedev A.T. Characterization of Disinfection By-Products in Arkhangelsk Tap Water by Liquid Chromatography/High-Resolution Mass Spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2018. — T. 73. — № 13. — С. 1260–1268.

22. Huang G., Jiang P., Li X. Mass Spectrometry Identification of N-Chlorinated Dipeptides in Drinking Water // *Analytical Chemistry*. — 2017. — T. 89. — № 7. — С. 4204–4209.

23. Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Varsegov I.S., Popov M.S., Lebedev A.T. Identification of novel disinfection byproducts in pool water: Chlorination of the algacide benzalkonium chloride // *Chemosphere*. — 2020. — T. 239. — С. 124801.

24. Варсегов И. С., Ульяновский Н.В., Косяков Д.С., Шаврина И.С., Лебедев А.Т. Хроматомасс-спектрометрическое изучение процессов трансформации катионов бензалкония в водных растворах под действием активного брома // *Масс-спектрометрия*. — 2021. — Т. 18. — № 4. — С. 243–251.

25. Li C., Wang D., Xu X, Wang Z. Formation of known and unknown disinfection by-products from natural organic matter fractions during chlorination, chloramination, and ozonation // *Science of the Total Environment*. — 2017. — T. 587–588. — 177–184 c.
26. Krasner S.W. Weinberg H.S., Richardson S.D., Pastor S.J., Chinn R., Scilimenti M. J. Occurrence of a New Generation of Disinfection Byproducts // *Environmental Science and Technology*. — 2006. — T. 40. — № 23. — C. 7175–7185.
27. Plewa M. J., Wagner E. D., Muellner M. G., Hsu K.-M., Richardson S. D. Comparative Mammalian Cell Toxicity of N-DBPs and C-DBPs // *Disinfection By-Products in Drinking Water: Occurrence, Formation, Health Effects, and Control*. — 2008. — C. 36–50.
28. Yang M., Zhang X. Comparative Developmental Toxicity of New Aromatic Halogenated DBPs in a Chlorinated Saline Sewage Effluent to the Marine Polychaete *Platynereis dumerilii* // *Environmental Science and Technology*. — 2013. — T. 47. — № 19. — C. 10868–10876.
29. Liu J., Zhang X. Comparative toxicity of new halophenolic DBPs in chlorinated saline wastewater effluents against a marine alga: Halophenolic DBPs are generally more toxic than haloaliphatic ones // *Water Research*. — 2014. — T. 65. — C. 64–72.
30. Villanueva C.M., Cordier S., Font-Ribera L., Salas L.A., Levallois P. Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects // *Current environmental health reports*. — 2015. — T. 2. — № 1. — C. 107–115.
31. Tardiff R.G., Carson M.L., Ginevan M.E. Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 2006. — T. 45. — № 2. — C. 185–205.
32. Villanueva C.M., Cantor K.P., Grimalt J., Malats N., Silverman D., Tardon A., Garcia-Closas R., Serra C., Carrato A., Castaño-Vinyals G., Marcos R., Rothman N., Real F., Dosemeci M., Kogevinas M. Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools // *American Journal of Epidemiology*. — 2006. — T. 165. — № 2. — C. 148–156.
33. Villanueva C.M., Cantor K.P., Cordier S., Jaakkola J.J., King W.D., Lynch C.F., Porru S. K.M. Disinfection byproducts and bladder cancer: A pooled analysis // *Epidemiology*. — 2004. — T. 15. — C. 357–367.
34. Nieuwenhuijsen, M.J., Smith, R., Golfinopoulos, S., Best, N., Bennett, J., Aggazzotti, G., Righi, E., Fantuzzi, G., Bucchini, L., Cordier, S., Villanueva, C.M., Moreno, V., Vecchia, C.L., Bosetti, C., Vartiainen, T., Rautiu, R., Toledano, M., Iszatt, N., M. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE // *Journal of Water and Health*. — 2009. — T. 7. — № 2. — C. 185–207.
35. Boyce, S. D., Horning J. Reaction pathways of trihalomethane formation from the halogenation of dihydroxyaromatic modelcompounds for humic acid // *Environmental Science and Technology*. — 1983. — T. 17. — C. 202–210.
36. Жолдакова, З.И., Полякова, Е.Е., Лебедев А. Трансформация циклогексена при водном хлорировании // *Гигиена и санитария*. — 1998. — Т. 5. — С. 8–11.

37. Wawryk N.J.P., Craven C.B., Blackstock L.K.J., Li X.-F. New methods for identification of disinfection byproducts of toxicological relevance: Progress and future directions // *Journal of Environmental Sciences*. — 2021. — T. 99. — C. 151–159.
38. Hertkorn N., Benner R., Frommberger M., Schmitt-Kopplin P., Witt M., Kaiser K., Kettrup A., Hedges J. Characterization of a major refractory component of marine dissolved organic matter // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. — 2006. — T. 70. — № 12. — C. 2990–3010.
39. Kleinhempel D. Ein Beitrag zur Theorie des Huminstoffzustandes // *Archives of Agronomy and Soil Science*. — 1970. — T. 14. — № 1. — C. 3–14.
40. Richardson S. D. Disinfection by-products: formation and occurrence in drinking water // *Encyclopedia of Environmental Health*. — 2011. — C. 110–136.
41. Bull R.J., Reckhow D.A., Rotello V., Bull O.M., Kim J. Use of Toxicological and Chemical Models to Prioritize DBP Research. Denver: American Water Works Association Research Foundation and American Water Works Association. — 2006.
42. Zhao, Yu., Qin, F., Boyd, J.M., Anichina, J., Li X.F. Characterization and determination of chloro- and bromo-benzoquinones as new chlorination disinfection byproducts in drinking water // *Analytical Chemistry*. — 2010. — T. 82. — № 11. — C. 4599–4605.
43. Richardson, S.D., Thruston, A.D., Rav-Acha, C., Groisman, L., Popilevsky, I., Juraev, O., Glezer, V., McKague, A.B., Plewa, M.J., Wagner E.D. Tribromopyrrole, Brominated Acids, and Other Disinfection Byproducts Produced by Disinfection of Drinking Water Rich in Bromide // *Environmental Science and Technology*. — 2003. — T. 37. — № 17. — C. 3782–3793.
44. Richardson S.D. Drinking water disinfection by-products // *Encyclopedia of Environmental Analysis and Remediation*. 3-е изд. / под ред. Meyers R.A. — New-York: John Wiley & Sons, 1998. — C. 1398–1421.
45. Powers, L.C., Conway, A., Mitchelmore, C.L., Fleischacker, S.J., Harir, M., Westerman, D.C., Croué, J.P., Schmitt-Kopplin, P., Richardson, S.D., Gonsior M. Tracking the formation of new brominated disinfection by-products during the seawater desalination process // *Environmental Science: Water Research & Technology*. — 2020. — T. 6. — № 9. — C. 2521–2541.
46. Liberatore, H.K., Westerman, D.C., Allen, J.M., Plewa, M.J., Wagner, E.D., McKenna, A.M., Weisbrod, C.R., McCord, J.P., Liberatore, R.J., Burnett, D.B., Cizmas, L.H., Richardson S.D. High-Resolution Mass Spectrometry Identification of Novel Surfactant-Derived Sulfur-Containing Disinfection Byproducts from Gas Extraction Wastewater // *Environmental Science and Technology*. — 2020. — T. 54. — № 15. — C. 9374–9386.
47. Fabbicino M., Korshin G.V. Modelling disinfection by-products formation in bromide-containing waters // *Journal of Hazardous Materials*. — 2009. — T. 168. — № 2–3. — C. 782–786.

48. Kampioti, A., Stephanou E. The impact of bromide on the formation of neutral and acidic disinfection by-products (DBPs) in Mediterranean chlorinated drinking water // *Water Research*. — 2002. — T. 36. — № 10. — C. 2596–2606.
49. Acero J.L., Piriou P., von Gunten U. Kinetics and mechanisms of formation of bromophenols during drinking water chlorination: Assessment of taste and odor development // *Water Research*. — 2005. — T. 39. — № 13. — C. 2979–2993.
50. Heeb, M.B., Criquet, J., Zimmermann-Steffens, S.G., von Gunten U. Oxidative treatment of bromide-containing waters: Formation of bromine and its reactions with inorganic and organic compounds — A critical review // *Water Research*. — 2014. — T. 48. — C. 15–42.
51. Zhu X., Zhang X. Modeling the formation of TOCl, TOBr and TOI during chlor(am)ination of drinking water // *Water Research*. — 2016. — T. 96. — C. 166–176.
52. Vozhdaeva, M.Yu., Kholova, A.R., Melnitskiy, I.A., Beloliptsev, I.I., Vozhdaeva, Yu.S., Kantor, E.A., Lebedev A.T. Monitoring and Statistical Analysis of Formation of Organochlorine and Organobromine Compounds in Drinking Water of Different Water Intakes // *Molecules*. — 2021. — T. 26. — № 7. — C. 1852.
53. Zhai, H., Zhang, X., Zhu, X., Liu, J., Ji M. Formation of Brominated Disinfection Byproducts during Chloramination of Drinking Water: New Polar Species and Overall Kinetics // *Environmental Science and Technology*. — 2014. — T. 48. — № 5. — C. 2579–2588.
54. Zhai H., Zhang X. Formation and Decomposition of New and Unknown Polar Brominated Disinfection Byproducts during Chlorination // *Environmental Science and Technology*. — 2011. — T. 45. — № 6. — C. 2194–2201.
55. Bichsel, Y., von Gunten U. Oxidation of Iodide and hypiodous acid in the disinfection of natural waters // *Environmental Science and Technology*. — 1999. — T. 33. — C. 4040–4045.
56. Ding S., Deng Y., Li H., Fang C., Gao N., Chu W. Coagulation of Iodide-Containing Resorcinol Solution or Natural Waters with Ferric Chloride Can Produce Iodinated Coagulation Byproducts // *Environmental Science and Technology*. — 2019. — T. 53. — № 21. — 12407–12415 c.
57. Li J., He J., Aziz M. T., Song X., Zhang Y., Niu Z. Iodide promotes bisphenol A (BPA) halogenation during chlorination: Evidence from 30 X-BPAs (X = Cl, Br, and I) // *Journal of Hazardous Materials*. — 2021. — T. 414, — № November 2020. — 125461 c.
58. Dong H., Qiang Z., Richardson S.D. Formation of Iodinated Disinfection Byproducts (I-DBPs) in Drinking Water: Emerging Concerns and Current Issues // *Accounts of Chemical Research*. — 2019. — T. 52. — № 4. — 896–905 c.
59. Huang X., Gao N., Deng Y. Bromate ion formation in dark chlorination and ultraviolet/chlorination processes for bromide-containing water // *Journal of Environmental Sciences*. — 2008. — T. 20. — № 2. — C. 246–251.



60. Li J. Aziz M.T., Granger C.O., Richardson S.D. Are Disinfection Byproducts (DBPs) Formed in My Cup of Tea? Regulated, Priority, and Unknown DBPs // *Environmental Science & Technology*. — 2021. — Т. 55. — № 19. — С. 12994–13004.
61. American Chemical Society. CAS REGISTRY – The gold standard for chemical substance information [Электронный ресурс]. — 2023. — Режим доступа: <https://www.cas.org/cas-data/cas-registry>
62. DellaGreca M., Isidori M., Temussi F. Toxicity and Risk of Transformation Products of Emerging Contaminants for Aquatic Organisms: Pharmaceutical Case Studies // *Transformation Products of Emerging Contaminants in the Environment*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons Ltd. — 2014. — С. 827–858.
63. Lebedev A.T., Mazur D. M., Polyakova O. V., Kosyakov D. S., Kozhevnikov A. Y., Latkin T. B., Artaev V. B. Semi volatile organic compounds in the snow of Russian Arctic islands: Archipelago Novaya Zemlya // *Environmental Pollution*. — 2018. — Т. 239. — С. 416–427.
64. Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N. V., Latkin T. B., Pokryshkin S. A., Berzhonskis V. R., Polyakova O. V., Lebedev, A. T. Peat burning – An important source of pyridines in the earth atmosphere // *Environmental Pollution*. — 2020. — Т. 266. — С. 115109.
65. Lebedev A.T. Polyakova O.V., Mazur D.M., Bol'shov M.A. Seregina I.F. Estimation of contamination of atmosphere of Moscow in winter // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2012. — Т. 67. — № 14. — С. 1039–1049.
66. Mazur D.M., Harir M., Schmitt-Kopplin P., Polyakova O.V., Lebedev A.T. High field FT-ICR mass spectrometry for molecular characterization of snow board from Moscow regions // *Science of the Total Environment*. — 2016. — Т. 557–558. — С. 12–19.
67. Polyakova O. V., Artaev V.B., Lebedev A.T. Priority and emerging pollutants in the Moscow rain // *Science of the Total Environment*. — 2018. — Т. 645. — С. 1126–1134.
68. Mazur D.M., Polyakova O. V., Artaev V.B., Lebedev A.T. Novel pollutants in the Moscow atmosphere in winter period: Gas chromatography-high resolution time-of-flight mass spectrometry study // *Environmental Pollution*. — 2017. — Т. 222. — С. 242–250.
69. Farré, M., Pérez, S., Kantiani, L., Barceló D. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. — 2008. — Т. 27. — № 11. — С. 991–1007.
70. Мазур Д.М., Лебедев А.Т. Обзор. Трансформация органических веществ в условиях хлорирования / бромирования воды: пути образования побочных продуктов дезинфекции. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 5–34.
71. Шайдуллина, Г.М., Лебедев А.Т. Исследование трансформации нефтяных углеводородов в условиях водного хлорирования методом двумерной газовой хроматографии-времяпролетной масс-спектрометрии // *Масс-спектрометрия*. — 2004. — Т. 1. — № 1. — С. 67–76.
72. Mazur, D.M., Zenkevich, I.G., Artaev, V.B., Polyakova, O.V., Lebedev A.T. Regression algorithm for calculating second-dimension retention indices in comprehensive

two-dimensional gas chromatography // *Journal of Chromatography*. — 2018. — T. 1569. — C. 178–185.

73. Hao J.K., Yang E.C., Wang W.D., Tang T.H. The theoretical study on gas phase photochemical chlorination mechanism of pyridine // *Journal of Molecular Structure THEOCHEM*. — 2002. — T. 582. — № 1–3. — C. 225–232.

74. Ash, M., Ash I. *Handbook of Preservatives*. New-York: Synapse Information Resources. — 2009. — 1527 c.

75. Thakur, A.K., Sathyamurthy, R., Velraj, R., Lynch, I., Saidur, R., Pandey, A.K., Sharshir, S.W., Kabeel, A.E., Hwang, J.-Y., GaneshKumar P. Secondary transmission of SARS-CoV-2 through wastewater: Concerns and tactics for treatment to effectively control the pandemic // *Journal of Environmental Management*. — 2021. — T. 290. — C. 112668.

76. Shah K., Chhabra S., Chauhan N. Disinfectants in the arena of COVID-19 // *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. — 2021. — T. 5. — № 2. — C. 121.

77. Ford, M.J., Tetler, L.W., White, J., Rimmer D. Determination of alkyl benzyl and dialkyl dimethyl quaternary ammonium biocides in occupational hygiene and environmental media by liquid chromatography with electrospray ionisation mass spectrometry and tandem mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. — 2002. — T. 952. — № 1–2. — C. 165–172.

78. Huang, N., Wang, T., Wang, W.-L., Wu, Q.-Y., Li, A., Hu H.-Y. UV/chlorine as an advanced oxidation process for the degradation of benzalkonium chloride: Synergistic effect, transformation products and toxicity evaluation // *Water Research*. — 2017. — T. 114. — C. 246–253.

79. Chang H., Chen C., Wang G. Identification of potential nitrogenous organic precursors for C-, N-DBPs and characterization of their DBPs formation // *Water Research*. — 2011. — T. 45. — № 12. — C. 3753–3764.

80. Tixier, C., Singer, H.P., Oellers, S., Müller S.R. Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters // *Environmental Science and Technology*. — 2003. — T. 37. — № 6. — C. 1061–1068.

81. Peter, A., Köster, O., Schildknecht, A., von Gunten U. Occurrence of dissolved and particle-bound taste and odor compounds in Swiss lake waters // *Water Research*. — 2009. — T. 43. — № 8. — C. 2191–2200.

82. Nikolaou A., Meric S., Fatta D. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. — 2007. — T. 387. — № 4. — C. 1225–1234.

83. Chen, J., Xie, P., Ma, Z., Niu, Y., Tao, M., Deng, X., Wang Q. A systematic study on spatial and seasonal patterns of eight taste and odor compounds with relation to various biotic and abiotic parameters in Gonghu Bay of Lake Taihu, China // *Science of the Total Environment*. — 2010. — T. 409. — № 2. — C. 314–325.

84. Kosyakov D.S. Ul'yanovskii N.V., Popov M.S., Latkin T.B., Lebedev, A.T. Halogenated fatty amides – A brand new class of disinfection by-products // *Water Research*. — 2017. — T. 127. — C. 183–190.
85. Li, J., Jiang, J., Manasfi, T., von Gunten U. Chlorination and bromination of olefins: Kinetic and mechanistic aspects // *Water Research*. — 2020. — T. 187. — C. 116424.
86. Sinikova N.A., Shaydullina G.M., Lebedev A.T. Comparison of chlorine and sodium hypochlorite activity in the chlorination of structural fragments of humic substances in water using GC-MS // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2014. — T. 69. — № 14. — C. 1300–1306.
87. Lebedev, A.T., Shaidulina, G.M., Sinikova, N.A., Belokon, E.A., Voblikova, V.A., Samgina T.Y. GC-MS comparison of products formation in reaction of aromatic acids with various water disinfectants // *Proc. 50th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*. Orlando, USA. — 2002.
88. Sykes P. A. *Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. 7th ed. — London: Longman, — 1996. — 432 c.
89. Liu Q., Xu X., Fu J., Du Y., Lin L., Bai L., Wang D. Role of hypobromous acid in the transformation of polycyclic aromatic hydrocarbons during chlorination // *Water Research*. — 2021. — T. 207. — C. 117787.
90. Lebedev A.T., Shaydullina G.M., Sinikova N.A., Harchevnikova N.V. GC-MS comparison of the behavior of chlorine and sodium hypochlorite towards organic compounds dissolved in water // *Water Research*. — 2004. — T. 38. — № 17. — C. 3713–3718.
91. Lebedev, A.T., Sinikova, N.A., Polyakova, E.E. Formation of organochlorines during chlorination of water // *Proc. The 1st French Meeting on Environmental Chemistry*. Nancy. — 2000.
92. Rebenne L.M., Gonzalez A.C., Olson T.M. Aqueous Chlorination Kinetics and Mechanism of Substituted Dihydroxybenzenes // *Environmental Science and Technology*. — 1996. — T. 30. — № 7. — C. 2235–2242.
93. Shaydullina G.M., Sinikova N.A., Lebedev A.T. Reaction of ortho-methoxybenzoic acid with the water disinfecting agents ozone, chlorine and sodium hypochlorite // *Environmental Chemistry Letters*. — 2005. — T. 3. — № 1. — C. 1–5.
94. Lebedev, A.T., Petrosyan, V.S., Buryak, A.K., Moshkarina N.A. Water Chlorination of nitrogen containing fragments of humic material // *Fresenius Environmental Bulletin*. — 1997. — T. 6. — C. 727–733.
95. Rook J.J. Haloforms in Drinking Water // *Journal of the American Water Works Association*. — 1976. — T. 68. — № 3 — C. 168–172.
96. Rook J.J. Chlorination reactions of fulvic acids in natural waters. // *Environmental Science & Technology*. — 1977. — T. 11. — № 5. — C. 478–482.
97. Tretyakova N.Y., Lebedev A.T., Petrosyan V.S. Degradative Pathways for Aqueous Chlorination of Orcinol // *Environmental Science & Technology*. — 1994. — T. 28. — № 4. — C. 606–613.

98. Lebedev, A.T., Sinikova, N.A., Shaidullina G.M. Study of Products of the Aqueous Chlorination of 2-Methylnaphthalene and  $\alpha$ -Naphthol by Chromatography–Mass Spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2002. — T. 57. — C. 518–528.
99. Wendel, F.M., Lütke Eversloh, C., Machek, E.J., Duirk, S.E., Plewa, M.J., Richardson, S.D., Ternes T.A. Transformation of iopamidol during chlorination // *Environmental Science and Technology*. — 2014. — T. 48. — № 21. — C. 12689–12697.
100. Westerhoff, P.; Mash H. Dissolved organic nitrogen in drinking water supplies: a review // *Journal of water supply research and technology-aqua*. — 2002. — T. 51. — № 8. — C. 415–448.
101. Thurman E.M. *Organic Geochemistry of Natural Waters*. Dordrecht: Martinus Nijhoff. — 1985.
102. Hureiki, L., Croue, J. P., Legube B. Chlorination Studies of Free and Combined Amino-Acids // *Water Research*. — 1994. — T. 28. — № 12. — C. 2521–2531.
103. Prevost M. Removal of amino acids, biodegradable organic carbon and chlorine demand by biological filtration in cold water. // *Environmental technology*. — 1998. — T. 19. — № 9. — C. 903–911.
104. LeCloirec P., LeCloirec C., Martin G. Evolution of  $\alpha$ -amino acids in filters used in water treatment. // *Studies in Environmental Science / под ред. L. Pawlowski, G. A.; Lacy W.J. Elsevier*. — 1986. — C. 539–553.
105. Hunter J.V., Faust S.D. *Principles and Applications of Water Chemistry*. New-York: Wiley. — 1967.
106. Deng Z., Yang X., Shang C., Zhang X. Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry Method for Differentiating Chlorine Substitution in Disinfection Byproduct Formation. // *Environmental Science & Technology*. — 2014. — T. 48. — № 9. — C. 4877–4884.
107. Kampioti A. The impact of bromide on the formation of neutral and acidic disinfection by-products (DBPs) in Mediterranean chlorinated drinking water // *Water Research*. — 2002. — T. 36. — № 10. — C. 2596 – 2606.
108. Huang G., Jiang P., Li X.-F. Mass Spectrometry Identification of N -Chlorinated Dipeptides in Drinking Water // *Analytical Chemistry*. — 2017. — T. 89. — № 7. — C. 4204–4209.
109. Li Y., Zhang X., Shang C. Effect of Reductive Property of Activated Carbon on Total Organic Halogen Analysis. // *Environmental Science & Technology*. — 2010. — T. 44. — № 6. — C. 2105–2111.
110. Isaac R.A., Morris J.C. Transfer of Active Chlorine from Chloramine to Nitrogenous Organic Compounds. 1. Kinetics // *Environmental Science & Technology*. — 1983. — T. 17. — № 12. — C. 738–742.
111. Snyder M.P. M.D.W. Kinetics of Chlorine Transfer from Chloramine to Amines, Amino Acids, and Peptides // *Inorganic Chemistry*. — 1982. — T. 21. — № 7. — C. 2545–2550.

112. How Z.T., Linge K.L., Busetti F., Joll C.A. Organic chloramines in drinking water: An assessment of formation, stability, reactivity and risk // *Water Research Elsevier Ltd.* — 2016. — T. 93. — C. 65–73.
113. Armesto X.L., Canle M., Garcia M., Losada M., Santaballa J. A. Concerted base-promoted elimination in the decomposition of N-halo amino acids // *Journal of Physical Organic Chemistry.* — 1996. — T. 9. — № 8. — C. 552–560.
114. Nweke A., Scully F.E. Stable N-chloroaldimines and other products of the chlorination of isoleucine in model solutions and in a wastewater // *Environmental Science & Technology.* — 1989. — T. 23. — № 8. — C. 989–994.
115. McCormick E.F., Conyers B., Scully F.E. N-chloroaldimines. 2. Chlorination of valine in model solutions and in a wastewater. // *Environmental Science & Technology.* — 1993. — T. 27. — № 2. — C. 255–261.
116. Conyers B., Scully F.E. N-chloroaldimines. 3. Chlorination of phenylalanine in model solutions and in a wastewater // *Environmental Science & Technology.* — 1993. — T. 27. — № 2. — C. 261–266.
117. Shah A.D., Mitch W.A. Halonitroalkanes, halonitriles, haloamides, and N-nitrosamines: A critical review of nitrogenous disinfection byproduct formation pathways // *Environmental Science & Technology.* — 2012. — T. 46. — № 1. — C. 119–131.
118. Hong H.C., Wong M.H., Liang Y. Amino Acids as Precursors of Trihalomethane and Haloacetic Acid Formation During Chlorination. // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology.* — 2009. — T. 56. — № 4. — C. 638–645.
119. How Z.T., Linge K.L., Busetti F., Joll C.A. Chlorination of Amino Acids: Reaction Pathways and Reaction Rates // *Environmental Science & Technology.* — 2017. — T. 51. — № 9. — C. 4870–4876.
120. Lebedev A.T. Environmental Mass Spectrometry // *Annual Review of Analytical Chemistry.* — 2013. — T. 6. — № 1. — C. 163–189.
121. Grbović G., Trebše P., Dolenc D., Lebedev A.T., Sarakha M. LC/MS study of the UV filter hexyl 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-benzoate (DHHB) aquatic chlorination with sodium hypochlorite // *Journal of Mass Spectrometry.* — 2013. — T. 48. — № 11. — C. 1232–1240.
122. Negreira, N., Rodríguez, I., Rodil, R., Cela R. Assessment of benzophenone-4 reactivity with free chlorine by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry // *Analytica Chimica Acta Elsevier B.V.* — 2012. — T. 743. — C. 101–110.
123. Manasfi T., Storck V., Ravier S., Demelas C., Coulomb B., Boudenne J-L. Degradation Products of Benzophenone-3 in Chlorinated Seawater Swimming Pools // *Environmental Science & Technology.* — 2015. — T. 49. — № 15. — C. 9308–9316.
124. Xiao M., Wei D., Yin J., Wei G., Du Y. Transformation mechanism of benzophenone-4 in free chlorine promoted chlorination disinfection // *Water Research Elsevier Ltd.* — 2013. — T. 47. — № 16. — C. 6223–6233.

125. Manasfi T., Coulomb B., Ravier S., Boudenne J.-L. Degradation of Organic UV filters in Chlorinated Seawater Swimming Pools: Transformation Pathways and Bromoform Formation // *Environmental Science & Technology*. — 2017. — T. 51. — № 23. — C. 13580–13591.
126. Nakajima M. Kawakami T., Niino T., Takahashi Y. Aquatic Fate of Sunscreen Agents Octyl-4-methoxycinnamate and Octyl-4-dimethylaminobenzoate in Model Swimming Pools and the Mutagenic Assays of Their Chlorination Byproducts // *Journal of Health Science*. — 2009. — T. 55. — № 3. — C. 363–372.
127. Kalister K. Dolenc D., Sarakha M., Polyakova O. V., Lebedev A. T., Trebše P.. A chromatography-mass spectrometry study of aquatic chlorination of UV-filter avobenzone // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2016. — T. 71. — № 14. — C. 1289–1293.
128. Chugunova A.A. Kralj M., Polyakova O.V., Artaev V.B. Study of the Chlorination of Avobenzone in Sea Water by Gas Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry // *Journal of Analytical Chemistry*. — 2017. — T. 72. — № 14. — C. 1369–1374.
129. Trebše P. Polyakova O.V., Baranova M., Kralj M.B., Dolenc D., Sarakha M., Lebedev A.T. Transformation of avobenzone in conditions of aquatic chlorination and UV-irradiation // *Water Research*. — 2016. — T. 101. — C. 95–102.
130. Wang C., Bavcon Kralj M., Košmrlj B., Yao J., Košenina S., Polyakova O.V., Artaev V.B., Lebedev A.T., Trebše P. Stability and removal of selected avobenzone's chlorination products // *Chemosphere*. — 2017. — T. 182. — C. 238–244.
131. Sakkas V.A., Giokas D.L., Lambropoulou D.A., Albanis T.A. Aqueous photolysis of the sunscreen agent octyl-dimethyl-p-aminobenzoic acid: Formation of disinfection byproducts in chlorinated swimming pool water // *Journal of Chromatography A*. — 2003. — T. 1016. — № 2. — C. 211–222.
132. Negreira N., Canosa P., Rodr I., Ramil M., Rub E., Cela R. Study of some UV filters stability in chlorinated water and identification of halogenated by-products by gas chromatography – mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. — 2008. — T. 1178. — C. 206–214.
133. González-Mariño I., Quintana J.B., Rodríguez I., Sánchez-Méndez N., Cela R. Transformation of cocaine during water chlorination // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. — 2012. — T. 404. — № 10. — C. 3135–3144.
134. Bijlsma L., Boix Cl., Niessen W.M.A., Ibáñez M., Sancho J.V., Hernández F. Investigation of degradation products of cocaine and benzoylecgonine in the aquatic environment // *Science of the Total Environment*. — 2013. — T. 443. — C. 200–208.
135. Zarrelli A. DellaGreca M., Parolisi A., Iesce M.R., Cermola F., Temussi F., Isidori M., Lavorgna M., Passananti M., Previtera L. Chemical fate and genotoxic risk associated with hypochlorite treatment of nicotine // *Science of the Total Environment*. — 2012. — T. 426. — C. 132–138.
136. González-Mariño I., Rodríguez I., Quintana J.B., Cela R. Investigation of the transformation of 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol during water chlorination by

liquid chromatography–quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry // *Journal of Hazardous Materials*. — 2013. — T. 261. — C. 628–636.

137. Huerta-Fontela M., Pineda O., Ventura F., Galceran M.T. New chlorinated amphetamine-type-stimulants disinfection-by-products formed during drinking water treatment // *Water Research*. — 2012. — T. 46. — № 10. — C. 3304–3314.

138. Yang B., Xu C., Kookana R.S., Williams M., Du J., Ying G., Gu F. Aqueous chlorination of benzodiazepines diazepam and oxazepam: Kinetics, transformation products and reaction pathways // *Chemical Engineering Journal*. — 2018. — T. 354. — C. 1100–1109.

139. Carpinteiro I., Rodil R., Quintana J.B., Cela R. Reaction of diazepam and related benzodiazepines with chlorine. Kinetics, transformation products and in-silico toxicological assessment // *Water Research*. — 2017. — T. 120. — C. 280–289.

140. Osawa R.A., Carvalho A.P., Monteiro O.C., Oliveira M.C., Florêncio M.H. Transformation products of citalopram: Identification, wastewater analysis and in silico toxicological assessment // *Chemosphere*. — 2019. — T. 217. — C. 858–868.

141. Kennedy Neth N.L., Carlin C.M., Keen O.S. Emerging investigator series: Transformation of common antibiotics during water disinfection with chlorine and formation of antibacterially active products // *Environmental Science: Water Research & Technology Royal Society of Chemistry*. — 2019. — T. 5. — № 7. — C. 1222–1233.

142. Jaén-Gil A. Farré M.-J., Sánchez-Melsió A., Serra-Compte A., Barceló D., Rodríguez-Mozaz S. Effect-Based Identification of Hazardous Antibiotic Transformation Products after Water Chlorination // *Environmental Science & Technology*. — 2020. — T. 54. — № 14. — C. 9062–9073.

143. Wang P., He Y.-L., Huang C.-H. Reactions of tetracycline antibiotics with chlorine dioxide and free chlorine // *Water Research*. — 2011. — T. 45. — № 4. — C. 1838–1846.

144. Kennedy Neth N.L., Carlin C.M., Keen O.S. Doxycycline transformation and emergence of antibacterially active products during water disinfection with chlorine // *Environmental Science: Water Research & Technology*. — 2017. — T. 3. — № 6. — C. 1086–1094.

145. Wang M., Helbling D.E. A non-target approach to identify disinfection byproducts of structurally similar sulfonamide antibiotics // *Water Research*. — 2016. — T. 102. — C. 241–251.

146. Yang Y., Shi J., Yang Y., Yin J., Zhang J., Shao B. Transformation of sulfamethazine during the chlorination disinfection process: Transformation, kinetics, and toxicology assessment // *Journal of Environmental Sciences*. — 2019. — T. 76. — C. 48–56.

147. Dodd M.C., Huang C.-H. Transformation of the Antibacterial Agent Sulfamethoxazole in Reactions with Chlorine: Kinetics, Mechanisms, and Pathways // *Environmental Science & Technology*. — 2004. — T. 38. — № 21. — C. 5607–5615.

148. Gaffney V. de J., Cardoso V.V., Benoliel M.J., Almeida C.M.M. Chlorination and oxidation of sulfonamides by free chlorine: Identification and behaviour of reaction

products by UPLC-MS/MS // *Journal of Environmental Management*. — 2016. — T. 166. — C. 466–477.

149. Zhang Y., Shao Y., Gao N., Gao Y., Chu W., Li S., Wang Y., Xu S. Kinetics and by-products formation of chloramphenicol (CAP) using chlorination and photocatalytic oxidation // *Chemical Engineering Journal*. — 2018. — T. 333. — C. 85–91.

150. Li L., Wei D., Wei G., Du Y. Transformation of cefazolin during chlorination process: Products, mechanism and genotoxicity assessment // *Journal of Hazardous Materials*. — 2013. — T. 262. — C. 48–54.

151. Dodd M.C., Shah A.D., von Gunten U., Huang C.-H. Interactions of Fluoroquinolone Antibacterial Agents with Aqueous Chlorine: Reaction Kinetics, Mechanisms, and Transformation Pathways // *Environmental Science & Technology*. — 2005. — T. 39. — № 18. — C. 7065–7076.

152. El Najjar N.H., Deborde M., Journel R., Vel Leitner N.K. Aqueous chlorination of levofloxacin: Kinetic and mechanistic study, transformation product identification and toxicity // *Water Research*. — 2013. — T. 47. — № 1. — C. 121–129.

153. Wang X., Li Y., Li R., Yang H., Zhou B., Wang X., Xie Y. Comparison of chlorination behaviors between norfloxacin and ofloxacin: Reaction kinetics, oxidation products and reaction pathways // *Chemosphere*. — 2019. — T. 215. — C. 124–132.

154. Dodd M.C., Huang C.-H. Aqueous chlorination of the antibacterial agent trimethoprim: Reaction kinetics and pathways // *Water Research*. — 2007. — T. 41. — № 3. — C. 647–655.

155. Quintana J.B., Rodil R., Cela R. Reaction of  $\beta$ -blockers and  $\beta$ -agonist pharmaceuticals with aqueous chlorine. Investigation of kinetics and by-products by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. — 2012. — T. 403. — № 8. — C. 2385–2395.

156. Bedner M., MacCrehan W.A. Transformation of Acetaminophen by Chlorination Produces the Toxicants 1,4-Benzoquinone and N -Acetyl- p -benzoquinone Imine // *Environmental Science & Technology*. — 2006. — T. 40. — № 2. — C. 516–522.

157. Soufan M., Deborde M., Delmont A., Legube B. Aqueous chlorination of carbamazepine: Kinetic study and transformation product identification // *Water Research*. — 2013. — T. 47. — № 14. — C. 5076–5087.

158. Han Y., Ma M., Li N., Hou R., Huang C., Oda Y., Wang Z. Chlorination, chloramination and ozonation of carbamazepine enhance cytotoxicity and genotoxicity: Multi-endpoint evaluation and identification of its genotoxic transformation products // *Journal of Hazardous Materials*. — 2018. — T. 342. — C. 679–688.

159. Pan Y., Cheng S., Yang X., Ren J., Fang J., Shang C., Song W., Lian L., Zhang X. UV/chlorine treatment of carbamazepine: Transformation products and their formation kinetics // *Water Research*. — 2017. — T. 116. — C. 254–265.



160. Wang W.-L., Wu Q.-Y., Du Y., Huang N., Hu H.-Y. Elimination of chlorine-refractory carbamazepine by breakpoint chlorination: Reactive species and oxidation byproducts // *Water Research*. — 2018. — T. 129. — C. 115–122.
161. Tandarić T., Vrček V., Šakić D. A quantum chemical study of HOCl-induced transformations of carbamazepine // *Organic and Biomolecular Chemistry*. — 2016. — T.14. — № 46. — C. 10866–10874.
162. Li Z., Fenet H., Gomez E., Chiron S. Transformation of the antiepileptic drug oxcarbazepine upon different water disinfection processes // *Water Research*. — 2011. — T. 45. — № 4. — C. 1587–1596.
163. Cai M.-Q., Feng Li., Jiang J., Qi F., Zhang L.-Q. Reaction kinetics and transformation of antipyrine chlorination with free chlorine // *Water Research*. — 2013. — T. 47. — № 8. — C. 2830–2842.
164. Rodil R., Quintana J.B., Cela R. Transformation of phenazone-type drugs during chlorination // *Water Research*. — 2012. — T. 46. — № 7. — C. 2457–2468.
165. Cai M.-Q., Feng L., Zhang L.-Q. Transformation of aminopyrine in the presence of free available chlorine: Kinetics, products, and reaction pathways // *Chemosphere*. — 2017. — T. 171. — C. 625–634.
166. Dong H., Qiang Z., Yuan X., Luo A. Effects of bromide and iodide on the chlorination of diclofenac: Accelerated chlorination and enhanced formation of disinfection by-products // *Separation and Purification Technology*. — 2018. — T. 193. — C. 415–420.
167. Du E., Li J., Zhou S., Zheng L., Fan X. Transformation of naproxen during the chlorination process: Products identification and quantum chemistry validation // *Chemosphere*. — 2018. — T. 211. — C. 1007–1017.
168. Ternes T.A., Hirsch R. Occurrence and Behavior of X-ray Contrast Media in Sewage Facilities and the Aquatic Environment // *Environmental Science & Technology*. — 2000. — T. 34. — № 13. — C. 2741–2748.
169. Seitz W., Jiang J.-Q., Weber W.H., Lloyd B.J., Maier M., Maier D. Removal of Iodinated X-Ray Contrast Media During Drinking Water Treatment // *Environmental Chemistry*. — 2006. — T. 3. — № 1. — C. 35.
170. Postigo C., DeMarini D.M., Armstrong M.D., Liberatore H.K., Lamann K., Kimura S.Y., Cuthbertson A.A., Warren S.H., Richardson S.D., McDonald T., Sey Y.M., Ackerson N.O.B., Duirk S.E., Simmons J.E. Chlorination of Source Water Containing Iodinated X-ray Contrast Media: Mutagenicity and Identification of New Iodinated Disinfection Byproducts // *Environmental Science & Technology*. — 2018. — T. 52. — № 22. — 13047–13056 c.
171. Ackerson N.O.B., Liberatore H.K., Richardson S.D., Plewa M.J., Ternes T.A., Duirk S.E. Chloramination of iopamidol- and bromide-spiked waters containing natural organic matter // *Water Supply*. — 2021. — T. 21. — № 2. — C. 886–898.
172. Ackerson N.O.B., Liberatore H.K., Plewa M.J., Richardson S.D., Ternes T.A., Duirk S.E. Disinfection byproducts and halogen-specific total organic halogen speciation in

chlorinated source waters – The impact of iopamidol and bromide // *Journal of Environmental Sciences*. — 2020. — T. 89. — C. 90–101.

173. Ma L., Li J., Xu L. Aqueous chlorination of fenamic acids: Kinetic study, transformation products identification and toxicity prediction // *Chemosphere*. — 2017. — T. 175. — C. 114–122.

174. Pflug N.C., Kupsco A., Kolodziej E.P., Schlenk D., Teesch L.M., Gloer J.B., Cwiertny D.M. Formation of bioactive transformation products during glucocorticoid chlorination // *Environmental Science: Water Research & Technology*. — 2017. — T. 3. — № 3. — C. 450–461.

175. Lee Y., Gunten U. Transformation of 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol during Water Chlorination: Effects of Bromide on Kinetics, Products, and Transformation Pathways // *Environmental Science & Technology*. — 2009. — T. 43. — № 2. — C. 480–487.

176. Negreira N., Regueiro J., López de Alda M., Barceló D. Transformation of tamoxifen and its major metabolites during water chlorination: Identification and in silico toxicity assessment of their disinfection byproducts // *Water Research* — 2015. — T. 85. — C. 199–207.

177. Deborde M., von Gunten U. Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment—Kinetics and mechanisms: A critical review // *Water Research* — 008. — T. 42. — № 1–2. — C. 13–51.

178. Ul'yanovskii N.V., Kosyakov D.S., Sypalov S.A., Varsegov I.S., Shavrina I.S., Lebedev A.T. Antiviral drug Umifenovir (Arbidol) in municipal wastewater during the COVID-19 pandemic: Estimated levels and transformation // *Science of the Total Environment*. — 2022. — T. 805. — C. 150380.

179. Lebedev A.T., Polyakova O.V., Mazur D.M., Artaev V.B. The benefits of high resolution mass spectrometry in environmental analysis // *Analyst*. — 2013. — T. 138. — № 22. — C. 6946–6953.

180. Shaath N.A. *The Encyclopedia of UV Filters*. — 2007. — 222 c.

181. Shaath N.A. Ultraviolet filters // *Photochemistry and Photobiology Sci*. — 2010. — T. 9. — № 4. — C. 464.

182. Karlsson I., Hillerström L., Stenfeldt A.-L., Mårtensson J., Börje A. Photodegradation of Dibenzoylmethanes: Potential Cause of Photocontact Allergy to Sunscreens // *Chemical Research in Toxicology*. — 2009. — T. 22. — № 11. — C. 1881–1892.

183. Santos A.J.M. Degradation of UV filters 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate and 4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane in chlorinated water // *Environmental Chemistry*. — 2013. — T. 10. — № 2. — C. 127.

184. Crista D.M.A., Miranda M.S., Esteves da Silva J.C.G. Degradation in chlorinated water of the UV filter 4- tert -butyl-4'-methoxydibenzoylmethane present in commercial sunscreens // *Environmental technology*. — 2015. — T. 36. — № 10. — C. 1319–1326.

185. Postigo C., Richardson S.D., Barceló D. Formation of iodo-trihalomethanes, iodo-haloacetic acids, and haloacetaldehydes during chlorination and chloramination of iodine containing waters in laboratory controlled reactions // *Journal of Environmental Sciences*. — 2017. — Т.58. — С. 127–134.
186. Lebedev A.T. Mass spectrometry in the study of mechanisms of aquatic chlorination of organic substrates // *European journal of Mass Spectrometry*. — 2007. — Т.13. — С. 51–56.
187. Graebe C. Über eine neue Klasse von Alkoholen // *Berichte*. — 1871. — Т. 4. — С. 34–35.
188. Чугунова А. А., Краль М.Б., Полякова О. В., Артаев В.Б., Требше П., Покрышкин С.А., Лебедев А.Т. Исследование хлорирования ультрафиолетового протектора авобензона в морской воде методом газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения // *Массспектрометрия*. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 73–78.
189. Myllykangas T. Prevention of bromine-containing disinfection by-products during drinking water treatment. — 2004. — 161 с.
190. Детенчук Е.А., Чэнь Ц., Полякова О.В., Требше П., Покрышкин С.А., Лебедев А.Т. Исследование водного хлорирования ультрафиолетового протектора авобензона в присутствии неорганических солей методом газовой хроматографии в комбинации с масс-спектрометрией высокого разрешения // *Масс-спектрометрия*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 226-232.
191. Plewa M.J., Wagner E.D., Richardson S.D., Thruston A.D., Woo Y.-T., McKague A.B. Chemical and Biological Characterization of Newly Discovered Iodoacid Drinking Water Disinfection Byproducts // *Environmental Science & Technology*. — 2004. — Т. 38. — № 18. — С. 4713–4722.
192. Plewa M.J., Muellner M.G., Richardson S.D., Fasano F., Buettner K.M., Woo Y.-T., Wagner E.D. Occurrence, Synthesis, and Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity of Haloacetamides: An Emerging Class of Nitrogenous Drinking Water Disinfection Byproducts // *Environmental Science & Technology*. — 2008. — Т. 42. — № 3. — С. 955–961.
193. Plewa M.J. Wagner E.D., Richardson S.D., Thruston A.D., Woo Y.-T., McKague, A.B. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity of the haloacetic acids, a major class of drinking water disinfection by-products // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 2010. — Т. 51. — № 8–9. — С. 871–878.
194. Wang C., Kralj M.B., Košmrlj B., Yao J., Košenina S., Polyakova O.V., Artaev V.B, Lebedev A.T., Trebše P. Stability and removal of selected avobenzon's chlorination products // *Chemosphere*. — 2017. — Т. 182. — С. 238–244.
195. Sýkora J. Photochemistry of copper complexes and their environmental aspects // *Coordination Chemistry Reviews*. — 1997. — Т. 159. — С. 95–108.
196. СанПин 2.1.4.1116-02: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной

в емкости. Контроль качества. // -М. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — 2010. — С. 40.

197. U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document for brominated trihalomethanes, EPA-822-R-05-011 // United States Environmental Protection Agency. — 2005.

198. Turecek F., McLafferty F.W. Interpretation of Mass Spectra, fourth ed. — Sausalito, USA: University Science Books, 1993. — 371.

199. Lebedev A.T. Mass spectrometry in organic chemistry // Technosfera. — 2015. — С. 703.

200. Keiser M.J., Keiser M.J., Roth B.L., Armbruster B.N., Ernsberger P., Irwin J.J., Shoichet B.K. Relating protein pharmacology by ligand chemistry // Nature Biotechnology. — 2007. — Т. 25. — № 2. — С. 197–206.

201. Aziz M., Afaq F., Ahmad N. Prevention of ultraviolet B radiation - damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in Survivin // Photochemistry and Photobiology. — 2004.

202. Bando N., Hayashi H., Wakamatsu S., Inakuma T., Miyoshi M., Nagao A., Yamauchi R., Terao J. Participation of singlet oxygen in ultraviolet-a-induced lipid peroxidation in mouse skin and its inhibition by dietary  $\beta$ -carotene: an ex vivo study // Free Radical Biology and Medicine. — 2004. — Т. 37. — № 11. — С. 1854–1863.

203. Darvin M.E., Fluhr J.W., Meinke M.C., Zastrow L., Sterry W., Lademann J. Topical beta-carotene protects against infra-red-light-induced free radicals // Experimental Dermatology. — 2011. — Т. 20. — № 2. — С. 125–129.

204. Huang J.-H. Huang C.-C., Fang J.-Y., Yang C., Chan C.-M., Wu N.-L., Kang S.-W., Hung C.-F. Protective effects of myricetin against ultraviolet-B-induced damage in human keratinocytes // Toxicology in Vitro. — 2010. — Т. 24. — № 1. — С. 21–28.

205. Lee C.-W., Ko H.-H., Lin C.-C., Chai C.-Y., Chen W.-T., Yen F.-L. Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect // Food and Chemical Toxicology. — 2013. — Т. 60. — С. 123–129.

206. Nichols J.A., Katiyar S.K. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms // Archives of Dermatological Research. — 2010. — Т. 302. — № 2. — С. 71–83.

207. Godic A., Poljšak B., Adamic M., Dahmane R. The Role of Antioxidants in Skin Cancer Prevention and Treatment // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2014. — Т. 2014. — С. 1–6.

208. Džeba I., Pedzinski T., Mihaljević B. Reaction kinetics of resveratrol with tert-butoxyl radicals // Radiation Physics and Chemistry. — 2012. — Т. 81. — № 9. — С. 1294–1296.

209. Gülçin İ. Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight // Innovative Food Science and Emerging Technologies. — 2010. — Т. 11. — № 1. — С. 210–218.

210. Xiao J., Song J., Hodara V., Ford A., Wang X. L., Shi Q., VandeBerg, J. L. Protective Effects of Resveratrol on TNF- $\alpha$ -Induced Endothelial Cytotoxicity in Baboon Femoral Arterial Endothelial Cells // *Journal of Diabetes Research*. — 2013. — T. 2013. — C. 1–9.
211. Chao W., Xuexin Z., Jun S., Ming C., Hua J., Li G., Tan C., Xu W. Effects of resveratrol on cell growth and prolactin synthesis in GH3 cells // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2014. — T. 7. — № 4. — C. 923–928.
212. Wang C., Hu Z., Chu M., Wang Z., Zhang W., Wang L., Wang J. Resveratrol inhibited GH3 cell growth and decreased prolactin level via estrogen receptors // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. — 2012. — T. 114. — № 3. — C. 241–248.
213. Yin H.-T., Tian Q.-Z., Guan L., Zhou Y., Huang X.-E., Zhang H. In vitro and in vivo Evaluation of the Antitumor Efficiency of Resveratrol Against Lung Cancer // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. — 2013. — T. 14. — № 3. — C. 1703–1706.
214. Piñeiro Z., Palma M., Barroso C.G. Determination of trans-resveratrol in grapes by pressurised liquid extraction and fast high-performance liquid chromatography // *Journal of Chromatography A*. — 2006. — T. 1110. — № 1–2. — C. 61–65.
215. Rossi D., Guerrini A., Bruni R., Brognara E., Borgatti M., Gambari R., Maietti S., Sacchetti G. trans-Resveratrol in Nutraceuticals: Issues in Retail Quality and Effectiveness // *Molecules*. — 2012. — T. 17. — № 10. — C. 12393–12405.
216. Ndiaye M., Philippe C., Mukhtar H., Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: Promise, prospects, and challenges // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2011. — T. 508. — № 2. — C. 164–170.
217. Agustin-Salazar S., Gámez-Meza N., Medina-Juárez L.A., Soto-Valdez H. From Nutraceuticals to Materials: Effect of Resveratrol on the Stability of Polylactide // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. — 2014. — T. 2. — № 6. — C. 1534–1542.
218. Barbosa-Pereira L., Aurrekoetxea G. P., Angulo I., Paseiro-Losada P., Cruz J. M. Development of new active packaging films coated with natural phenolic compounds to improve the oxidative stability of beef // *Meat Science*. — 2014. — T. 97. — № 2. — C. 249–254.
219. Lebedev A.T., Kralj M.B., Polyakova O.V., Detenchuk E.A., Pokryshkin S.A., Trebse P. Identification of avobenzene by-products formed by various disinfectants in different types of swimming pool waters // *Environment International*. — 2020. T.137. — C.105495.
220. Detenchuk E.A., Trebse P., Marjanović A., Kosyakov D.S., Ul'yanovskii N.V., Kralj M.B., Lebedev A.T. Transformation of resveratrol under disinfection conditions // *Chemosphere*. — 2020. — T. 260. — C. 127557.
221. Markownikoff W. I. Ueber die Abhängigkeit der verschiedenen Vertretbarkeit des Radicalwasserstoffs in den isomeren Buttersäuren // *Annalen der Chemie und Pharmacie*. — 1870. — T. 153. — № 2. — C. 228–259.
222. Vlastos D., Antonopoulou M., Konstantinou I. Evaluation of toxicity and genotoxicity of 2-chlorophenol on bacteria, fish and human cells // *Science of the Total Environment*. — 2016. — T. 551–552. — C. 649–655.

223. Burdock G.A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. — 2004. — 1864 c.
224. Larsen S.T., Hougaard K.S., Hammer M., Alarie Y., Wolkoff P., Clausen P.A., Wilkins C.K., Nielsen G.D. Effects of R-(+)- and S-(-)-limonene on the respiratory tract in mice // *Human & Experimental Toxicology*. — 2000. — T. 19. — № 8. — C. 457–466.
225. Wróblewska A., Makuch E., Młodzik J., Koren Z.C., Michalkiewicz B. Oxidation of limonene over molybdenum dioxide-containing nanoporous carbon catalysts as a simple effective method for the utilization of waste orange peels // *Reaction Kinetics Mechanisms and Catalysis*. — 2018. — T. 125. — № 2. — C. 843–858.
226. Iglesias D.J., Cercós M., Colmenero J.M., Naranjo M.A. Physiology of citrus fruiting // *Brazilian Journal of Plant Physiology* — 2007. — T. 19. — № 4. — C. 333–362.
227. IARC. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary in rodents and some other substances - d-limonene // *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans*. — 1999. — T. 73. — C. 307–327.
228. Knöppel H., Schauenburg H. Screening of household products for the emission of volatile organic compounds // *Environment International*. — 1989. — T. 15. — № 1–6. — C. 413–418.
229. Wolkoff P., Schneider T., Kildeso J., Degerth R., Jaroszewski M., Schunk H. Risk in cleaning: chemical and physical exposure // *Science of the Total Environment*. — 1998. — T. 215. — № 1–2. — C. 135–156.
230. Tichenor B.A., Mason M.A. Organic Emissions from Consumer Products and Building Materials to the Indoor Environment // *JAPCA*. — 1988. — T. 38. — № 3. — C. 264–268.
231. Colombo A., Bortoli M.D., Knöppel H., Schauenburg H. Small Chamber Tests and Headspace Analysis of Volatile Organic Compounds Emitted from Household Products // *Indoor Air*. — 1991. — T. 1. — № 1. — C. 13–21.
232. IARC. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins // *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. — 1993. — T. 56. — C. 599.
233. Malko M.W., Wróblewska A. The importance of R- ( + ) -limonene as the raw material for organic syntheses and for organic industry // *Chemik*. — 2016. — T. 70. — C. 193–202.
234. Dornic N., Roudot A.C., Batardière A., Nedelec A.S., Bourgeois P., Hornez N., Caer F.L., Ficheux A.S. Aggregate exposure to common fragrance compounds: Comparison of the contribution of essential oils and cosmetics using probabilistic methods and the example of limonene // *Food and Chemical Toxicology*. — 2018. — T. 116. — C. 77–85.
235. Adams T.B., Lucas Gavin C., McGowen M.M, Waddell W.J., Cohen S.M., Feron V.J., Marnett L.J., Munro I.C., Portoghese P.S., Rietjens I.M.C.M, Smith R.L. The FEMA GRAS assessment of aliphatic and aromatic terpene hydrocarbons used as flavor ingredients // *Food and Chemical Toxicology*. — 2011. — T. 49. — № 10. — C. 2471–2494.

236. FDA. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс] // General. 21 CFR §700. — 2012.
237. Salonen H.J., Pasanen A.-L., Lappalainen S.K., Riuttala H.M., Tuomi T.M., Pasanen P.O., Reijula K.E. Airborne Concentrations of Volatile Organic Compounds, Formaldehyde and Ammonia in Finnish Office Buildings with Suspected Indoor Air Problems // *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. — 2009. — Т. 6. — № 3. — С. 200–209.
238. Schlechter, N., Pohl, K., Barig, A., Kupka, S., Kleine, H., Gabriel, S., Van Gelder, R., Lichtenstein, N., Hennig, M. Air quality assessment at work-places in offices // *Gefahrstoffe Reinhalt.* — 2004. — Т. 64. — С. 95–99.
239. Héroux M.E., Gauvin D., Gilbert N.L., Guay M., Dupuis G., Legris M. L., B. Housing characteristics and indoor concentrations of selected volatile organic compounds VOCs in Quebec City, Canada // *Indoor and Built Environment*. — 2008. — Т. 17. — С. 128–137.
240. Hippelein M. Background concentrations of individual and total volatile organic compounds in residential indoor air of Schleswig-Holstein, Germany // *Journal of Environmental Monitoring*. — 2004. — Т. 6. № 7. — С. 45–752.
241. Järnström H., Saarela K., Kalliokoski P., Pasanen A.-L. Reference values for indoor air pollutant concentrations in new, residential buildings in Finland // *Atmospheric Environment*. — 2006. — Т. 40. — С. 7178–7192.
242. Takigawa T., Wang B.-L., Saijo Y., Morimoto K., Nakayama K., Tanaka M., Shibata E., Yoshimura T., Chikara H., Ogino K., Kishi R. Relationship between indoor chemical concentrations and subjective symptoms associated with sick building syndrome in newly built houses in Japan // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. — 2010. — Т. 83. — № 2. — С. 225–235.
243. Tsigonia A., Lagoudi A., Chandrinou S., Linos A., Evlogias N., Alexopoulos E.C. Indoor Air in Beauty Salons and Occupational Health Exposure of Cosmetologists to Chemical Substances // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 314–324.
244. Weschler C.J. Ozone in indoor environments: concentrations and chemistry // *Indoor Air*. — 2000. — Т. 10. — С. 269–288.
245. Calogirou A., Larsen B.R., Kotzias D. Gas-phase terpene oxidation products: a review // *Atmospheric Environment*. — 1999. — Т. 33. — С. 1423–1439.
246. Singer B.C., Destailats H., Hodgson A.T., Nazaroff W.W. Cleaning products and air fresheners: emissions and resulting concentrations of glycol ethers and terpenoids // *Indoor Air*. — 2006. CT. 16. — № 3. — С. 179–191.
247. Glasius M., Lahaniati M., Calogirou A., Di Bella D., Jensen N.R., Hjorth J., Kotzias D., Larsen B.R. Carboxylic acids in secondary aerosols from oxidation of cyclic monoterpenes by ozone // *Environmental Science & Technology*. — 2000. — Т. 34. — С. 1001–1010.

248. Koch S., Winterhalter R., Uherek E., Kolloff A., Neeb P., Moortgat G.K. Formation of new particles in the gas-phase ozonolysis of monoterpenes // *Atmospheric Environment*. — 2000. — T. 34. — C. 4031–4042.
249. Wolkoff P., Clausen P.A., Larsen K., Hammer M., Larsen S.T., Nielsen G.D. Acute airway effects of ozone-initiated d-limonene chemistry: importance of gaseous products // *Toxicology Letters*. — 2008. — T. 181. — C. 171–176.
250. Rohr A.C., Weschler C.J., Koutrakis P., Spengler J.D. Generation and quantification of ultrafine particles through terpene/ozone reaction in a chamber setting // *Aerosol Science and Technology*. — 2003. — T. 37. — C. 65–78.
251. Vartiainen E., Vartiainen E., Kulmala M., Ruuskanen J., Taipale R., Rinne J., Vehkamäki H. Formation and growth of indoor air aerosol particles as a result of d-limonene oxidation // *Atmospheric Environment*. — 2006. — T. 40. — № 40. — C. 7882–7892.
252. Wainman T., Zhang J., Weschler C.J., Liou P.J. Ozone and limonene in indoor air: a source of submicron particle exposure. // *Environmental Health Perspectives*. — 2000. — T. 108. — № 12. — C. 1139–1145.
253. Clausen P.A., Wilkins C.K., Wolkoff P., Nielsen G.D. Chemical and biological evaluation of a reaction mixture of R-(+)-limonene/ozone // *Environment International*. — 2001. — T. 26. — № 7–8. — C. 511–522.
254. Forester C.D., Wells J.R. Yields of Carbonyl Products from Gas-Phase Reactions of Fragrance Compounds with OH Radical and Ozone // *Environmental Science & Technology*. — 2009. — T. 43. — № 10. — C. 3561–3568.
255. Kim Y.W., Kim M.J., Chung B.Y., Bang D.Y., Lim S.K., Choi S.M., Lim D.S., Cho M.C., Yoon K., Kim H.S., Kim K.B., Kim Y.S., Kwack S.J., Lee B.-M. Safety Evaluation And Risk Assessment Of d -Limonene // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. — 2013. — T. 16. — № 1. — C. 17–38.
256. Chen X., Hopke P.K. A chamber study of secondary organic aerosol formation by limonene ozonolysis // *Indoor Air*. — 2010. — T. 20. — № 4. — C. 320–328.
257. Weschler C.J., Shields H.C. Measurements of the Hydroxyl Radical in a Manipulated but Realistic Indoor Environment // *Environmental Science & Technology*. — 1997. — T. 31. — № 12. — C. 3719–3722.
258. Wolkoff P., Clausen P.A., Larsen S.T., Hammer M., Nielsen G.D. Airway effects of repeated exposures to ozone-initiated limonene oxidation products as model of indoor air mixtures // *Toxicology Letters*. — 2012. — T. 209. — № 2. — C. 166–172.
259. Flamm W.G., Lehman-McKeeman L.D. The human relevance of the renal tumor-inducing potential of d-limonene in male rats: Implications for risk assessment // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. — 1991. — T. 13. — № 1. — C. 70–86.
260. Swenberg J.A. Alpha 2u-globulin nephropathy: review of the cellular and molecular mechanisms involved and their implications for human risk assessment. // *Environmental Health Perspectives*. — 1993. — T. 101. — № 6. — C. 39–44.



261. Ravichandran C., Badgajar P.C., Gundev P., Upadhyay A. Review of toxicological assessment of d-limonene, a food and cosmetics additive // *Food and Chemical Toxicology*. — 2018. — Т. 120. — С. 668–680.
262. HSDB. National Library of Medicine, Hazardous Substances Data Base. D-limonene. [Электронный ресурс] / CASRN-5989-27-5. — 2001.
263. WHO. Concise International Chemical Assessment Document 5. Limonene [Электронный ресурс] / International Programme on Chemical Safety. — 1998.
264. Mazur D.M., Detenchuk E.A., Sosnova A.A., Artaev V.B., Lebedev A.T. GC-HRMS with Complementary Ionization Techniques for Target and Non-target Screening for Chemical Exposure: Expanding the Insights of the Air Pollution Markers in Moscow Snow // *Science of the Total Environment*. — 2021. — Т. 761. — С. 144506.
265. Lebedev A.T., Detenchuk E.A., Latkin T.B., Kralj M.B. Trebse P. Aqueous Chlorination of D-Limonene // *Molecules*. — 2022. — Т. 27. — № 9. — P. 2988.
266. Loffe B.V., Vitenberg A.G. Headspace Analysis and Related Methods in Gas Chromatography // Wiley-Interscience. — 1984. — 304 с.
267. Sparkman O.D., Penton Z.E., Kitson F.G. Gas Chromatography // *Gas Chromatography and Mass Spectrometry: A Practical Guide*. — 2011. — С. 15–83.
268. Vozhdaeva M.Y., Kholova A.R., Melnitskiy I.A., Beloliptsev I.I., Vozhdaeva Y.S., Kantor E.A., Lebedev A.T. Monitoring and Statistical Analysis of Formation of Organochlorine and Organobromine Compounds in Drinking Water of Different Water Intakes // *Molecules*. — 2021. — Т. 26. — № 7. — С. 1852.
269. Lebedev A.T. Mass Spectrometry in the Study of Mechanisms of Aquatic Chlorination of Organic Substrates // *European journal of Mass Spectrometry*. — 2007. — Т. 13. — № 1. — С. 51–56.
270. Carey F.A., Sundberg R. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*. 5-е изд. — Boston, MA: Springer US, 2007.
271. Zwiener C., Richardson S.D., De Marini D.M., Grummt T., Glauner T., Frimmel F.H. Drowning in Disinfection Byproducts? Assessing Swimming Pool Water // *Environmental Science & Technology*. — 2007. — Т. 41. — № 2. — С. 363–372.
272. Fakour H., Lo S.-L. Formation of trihalomethanes as disinfection byproducts in herbal spa pools // *Scientific Reports*. — 2018. — Т. 8 — № 1. — С. 5709.
273. Chowdhury S., Alhooshani K., Karanfil T. Disinfection byproducts in swimming pool: Occurrences, implications and future needs // *Water Research*. — 2014. — Т. 53. — С. 68–109.
274. Carter R.A.A., Joll C.A. Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: A critical review // *Journal of Environmental Sciences*. — 2017. — Т. 58. — С. 19–50.
275. Bernard A., Carbonnelle S., de Burbure C., Michel O., Nickmilder M. Chlorinated Pool Attendance, Atopy, and the Risk of Asthma during Childhood // *Environmental Health Perspectives*. — 2006. — Т. 114. — № 10. — С. 1567–1573.

276. Font-Ribera L., Kogevinas M., Schmalz C., Zwiener C., Marco E., Grimalt J. O., Villanueva C. M. Environmental and personal determinants of the uptake of disinfection by-products during swimming // *Environmental Research Elsevier*. — 2016. — T. 149. — C. 206–215.
277. Manasfi T., De Méo M., Coulomb B., Di Giorgio C., Boudenne J.-L. Identification of disinfection by-products in freshwater and seawater swimming pools and evaluation of genotoxicity // *Environment International*. — 2016. — T. 88. — C. 94–102.
278. Parinet J., Tabaries S., Coulomb B., Vassalo L., Boudenne J.-L. Exposure levels to brominated compounds in seawater swimming pools treated with chlorine // *Water Research*. — 2012. — T. 46. — № 3. — C. 828–836.
279. Teo T.L.L., Coleman H.M., Khan S.J. Chemical contaminants in swimming pools: Occurrence, implications and control // *Environment International*. — 2015. — T. 76. — C. 16–31.
280. Yang M., Zhang X., Liang Q., Yang B. Application of (LC/MS/MS precursor ion scan for evaluating the occurrence, formation and control of polar halogenated DBPs in disinfected waters: A review // *Water Research*. — 2019. — T. 158. — C. 322–337.
281. Detenchuk E.A., Mazur D.M., Latkin T.B., Lebedev A.T. Halogen substitution reactions of halobenzenes during water disinfection // *Chemosphere*. — 2022. — T. 295. — P. 133866.
282. Olah G.A., Lin H.C., Mo Y.K. Stable carbocations. CXXXIX. Nitro- and chlorohexamethylbenzeneium ions and 1-nitro- and 1-chloro-2,4,6-trifluoromesitylenium ions // *Journal of the American Chemical Society*. — 1972. — T. 94. — № 10. — C. 3667–3669.
283. Fujiwara K., Giffney J.C., Ridd J.H. Nitration of NN-dimethyl-p-toluidine. Spectroscopic evidence for the bulk formation of a  $\sigma$ -complex formed by ipso-attack // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. — 1977. — № 9. — C. 301–301.
284. Min Z., Ying-Guo F. An Efficient Monochlorination of Electron-rich Aromatic Compounds Catalysed by Ammonium Iodide // *Journal of Chemical Research*. — 2014. — T. 38. — № 4. — C. 197–199.
285. Gu L., Lu T., Zhang M., Tou L., Zhang Y. Efficient Oxidative Chlorination of Aromatics on Saturated Sodium Chloride Solution. // *ChemInform*. — 2013. — T. 44. — № 36. C. no-no.
286. Arvela R.K., Leadbeater N.E. Fast and Easy Halide Exchange in Aryl Halides. // *ChemInform*. — 2003. — T. 34. — № 41.
287. Robertson, P.W., Briscoe H.V.A. The migration of the para-halogen atom in phenols // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. — 1912. — T. 101. — C. 1964–1974.
288. Brittain J.M., de la Mare P.B.D., Newman P.A., Chin W.S. Electrophilic substitution with rearrangement. Part 10. Some products of bromination of 2,4-dimethylphenol and of 4-t-butyl-2-methylphenol // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. — 1982. — № 9. — C. 1193.

289. Liu Q., Xu X., Wang L., Wang D. Transformation reactivity of parent polycyclic aromatic hydrocarbons and the formation trend of halogenated polycyclic aromatic hydrocarbons in the presence of bromide ion during chlorination // *Chemical Engineering Journal*. — 2020. — T. 400. — C. 125901.

290. Xu X., Xiao R., Dionysiou D.D., Spinney R., Fu T., Li Q., Wei Z. Kinetics and mechanisms of the formation of chlorinated and oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons during chlorination // *Chemical Engineering Journal*. — 2018. — T. 351. — C. 248–257.