

ISSN 0515-9028



 ԱՅՈՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

- Սաղիյան Ա.Ս.** – գլխավոր խմբագիր
Մանթաշյան Ա.Հ. – գլխավոր խմբագրի խորհրդատու
Ինճիկյան Մ.Հ. – գլխավոր խմբագրի տեղակալ
Խատատյան Ս.Լ. – գլխավոր խմբագրի տեղակալ
Սահակյան Ս.Ս. – պատասխանատու քարտուղար
Գեոլչանյան Ա.Վ. – գործավար

Խ Մ Բ Ա Գ Ր Ա Կ Ա Ն Կ Ո Ւ Ե Գ Ի Ս

Արսենտոս Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Բաբայան Ս.Գ. (պատասխանատու խմբագիր), Բելենկիյ Լ.Ի. (ՌԴ), Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Դանագուլյան Գ.Հ. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Հ.Գ., Հալեբյան Դ.Պ., Հովակիմյան Մ.Ժ. (պատասխանատու խմբագիր), Մալեն Վ.Ի. (ՌԴ), Մատնիշյան Հ.Ա. (պատասխանատու խմբագիր), Սարկիսով Օ.Մ. (ՌԴ), Տոնոյան Ա.Հ., Փանոսյան Հ.Ա.:

- Сагиян А.С.** – главный редактор
Манташян А.А. – консультант главного редактора
Инджикян М.Г. – заместитель главного редактора
Харатян С.Л. – заместитель главного редактора
Саакян С.С. – ответственный секретарь
Геолчаниян А.В. – делопроизводитель

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алебян Г.П., Арсентьев С.Д. (ответственный редактор), Бабаян С.Г. (ответственный редактор), Беленький Л.И. (Россия), Белов Г.П. (Россия), Данагулян Г.Г. (ответственный редактор), Малеев В.И. (Россия), Матнишян А.А. (ответственный редактор), Овакимян М.Ж. (ответственный редактор), Паносян Г.А., Саркисов О.М. (Россия), Тоноян А.О., Хачатрян А.Г.

- Saghiyan A.S.** – Editor-in-chief
Mantashyan A.A. – Editor-in-chief Consultant
Injikian M.H. – Deputy Editor
Kharatyan S.L. – Deputy Editor
Sahakyan S.S. – Responsible Secretary
Geolchanyan A.V. – Secretary

EDITORIAL BOARD

Arsentyev S.D. (executive editor), Babayan S.G. (executive editor), Belenkiy L.I. (Russia), Belov G.P. (Russia), Danagulyan G.G. (executive editor), Halebyan Gh.P., Hovakimyan M.Zh. (executive editor), Khachatryan H.G., Maleev V.I. (Russia), Matnishyan A.A. (executive editor), Panosyan H.A., Sarkisov O.M. (Russia), Tonoyan A.H.

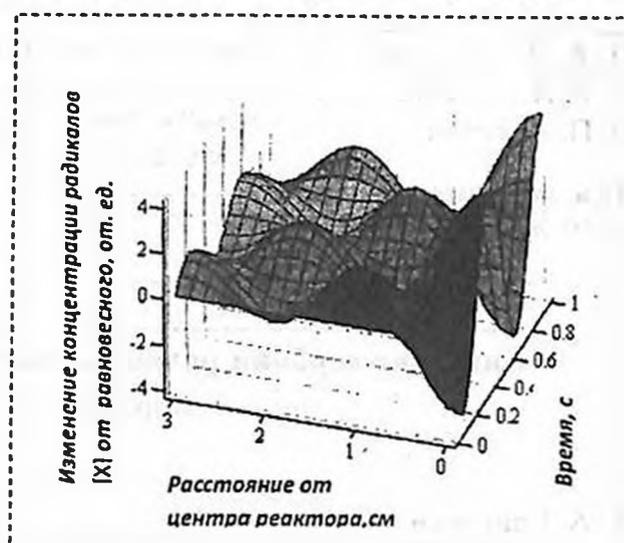
*“Химический журнал Армении” реферируется
 в “Chemical Abstracts” (США) и РЖХИМ (Россия).*

<http://chemjournal.sci.am>

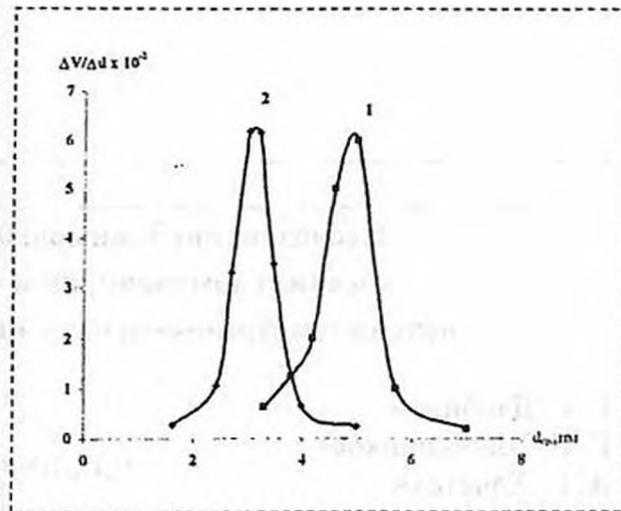
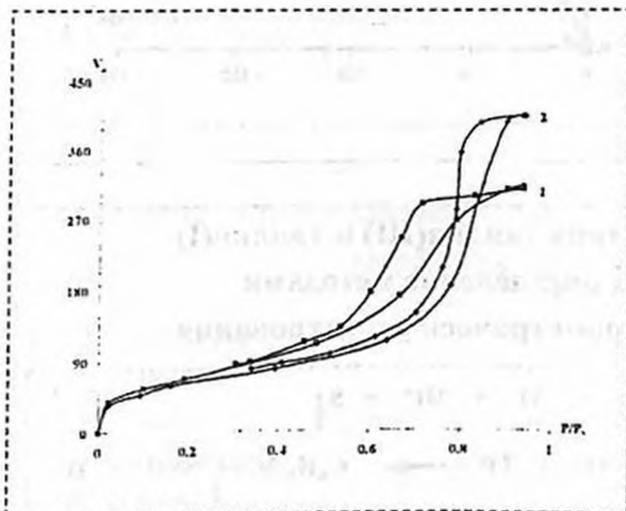
Возбужденные частицы в химических цепных газофазных процессах

Г. Н. Саргсян

Хим. ж. Армении, 2010,
т. 63, №3, с. 297



Влияние способа получения микросферических силикагелей из стабилизированных силиказолей на их пористые характеристики



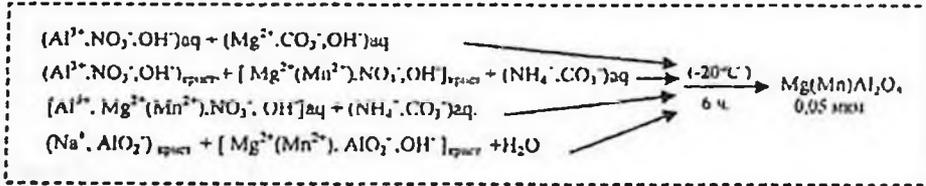
С. С. Айрапетян,
Л. С. Айрапетян,
Л. С. Банян,
А. Г. Хачатрян

Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 309

Образование субмикрористаллического корунда, модифицированного ионами Mg^{2+} и Mn^{2+} , из высокодисперсных прекурсоров, полученных криохимическим методом

А. А. Ханамирова,
А. Р. Адимосян,
Л. П. Апресян

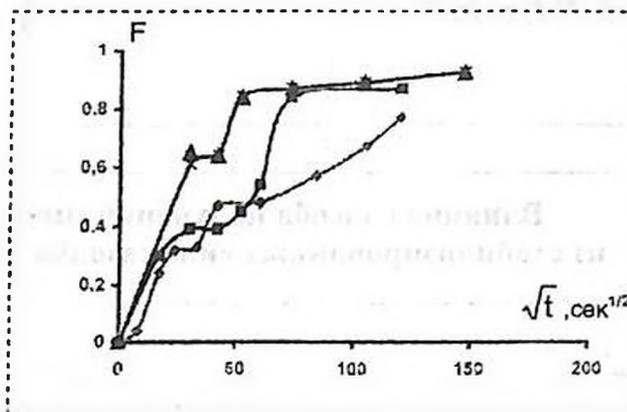
Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 317



Кинетика сорбции радиоизотопов стронция на натрийзамещенных морденитах Армении

Ф. А. Григорян

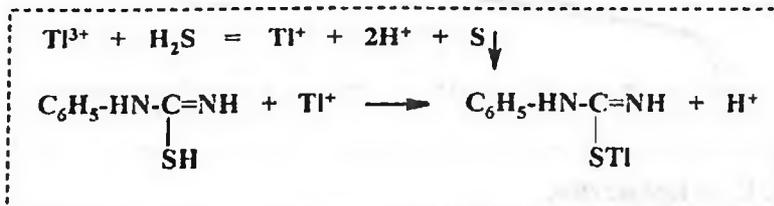
Хим. ж. Армении, 2010,
т. 63, №3, с. 325



Исследование взаимодействия таллия(III) и таллия(I) с фенилтиномочевниной и их определение методами потенциометрического и амперометрического титрования

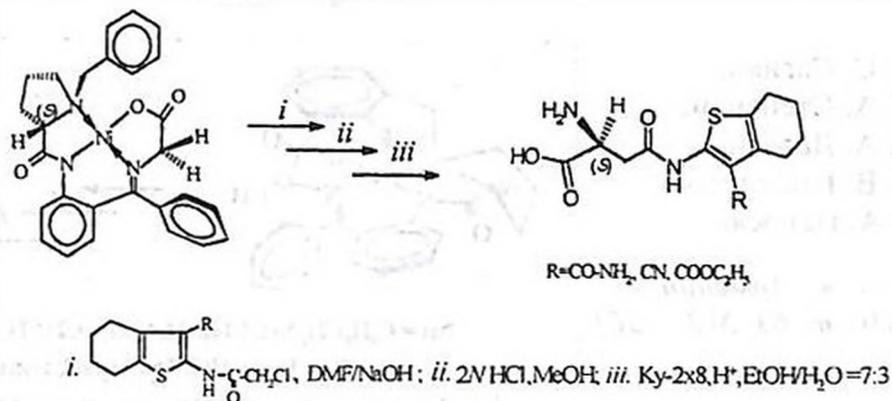
Г. Г. Дарбинян,
Г. Н. Шапошникова,
А. Г. Хачатрян

Хим. ж. Армении, 2010,
т. 63, №3, с. 334



Энантиоселективный синтез новых 4,5,6,7-тетрагидробензотиофенсодержащих аналогов (S)- α -аланина

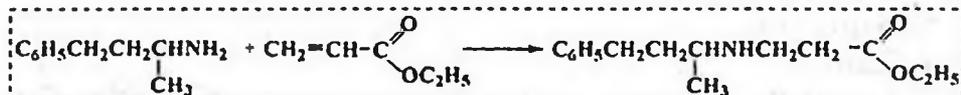
А. С. Сагян,
Е. И. Акопян,
А. В. Геолчанян,
С. А. Дадаян,
Е. Г. Пароникян,
А. С. Норавян,
Г. А. Паносян



Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 340

Синтез этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина и его некоторых N-замещенных производных

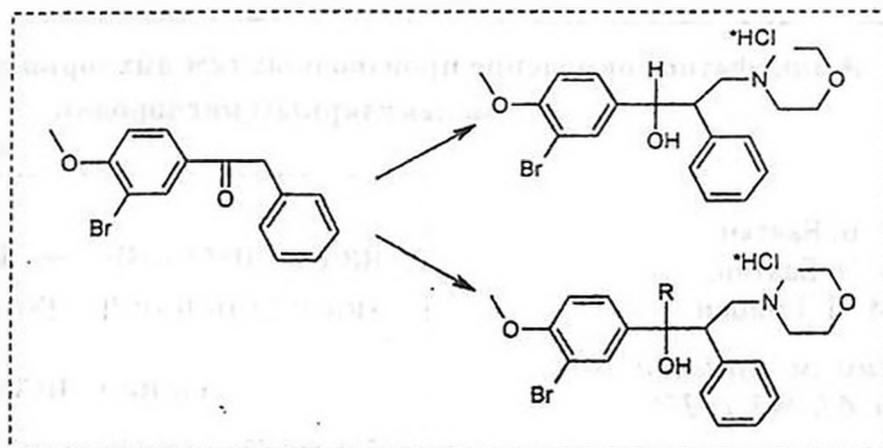
А. П. Микаелян



Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 349

Синтез и исследование гидрохлоридов 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилэтан-3-олов

Г. А. Геворгян,
Н. К. Гаспарян,
О. А. Папоян,
А. Е. Тумаджян,
Г. А. Паносян

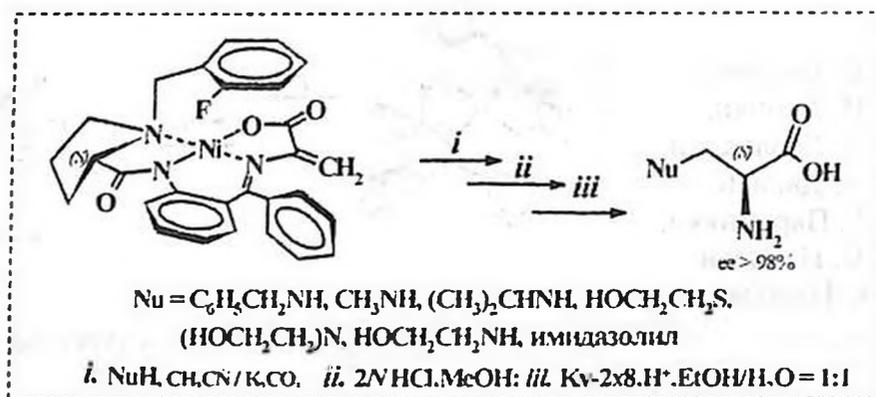


Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 354

**Эффективный асимметрический синтез (S)- β -замещенных α -аминокислот
через модифицированный Ni^{II}-комплекс шиффового основания
дегидроаланина**

А. С. Сагиян,
Л. А. Степанян,
С. А. Дадаян,
А. В. Геолчанян,
Г. А. Паносян

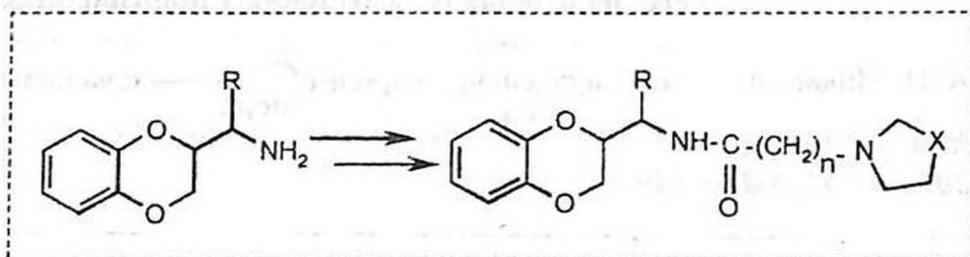
Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3 с. 361



**Синтез и исследование N-(1,4-бензодиоксан-2-ил)
алкиламидов гетерилуксусных и пропионовых кислот**

А.С.Авакян,
С.О.Вартанян,
А.Б.Саргсян,
А.С.Цатинян,
О.С.Норавян,
Э.А.Ширинян,
Э.А.Маркарян

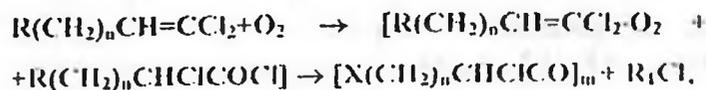
Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 372



**Жидкофазное окисление производных гем-дихлорвинильных соединений
молекулярным кислородом**

Р. Б. Баятян,
Б. Э. Баятян,
М. Л. Ерицян

Хим. ж. Армении, 2010,
т. 63, №3, с. 379

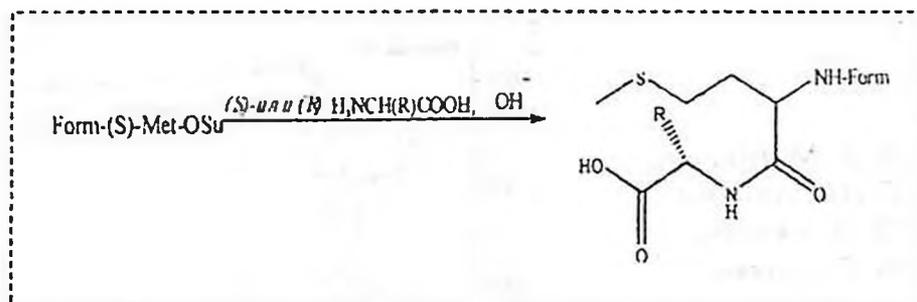


где R₁Cl – HCl и CH₃COCl

**Синтез новых аналогов хемотактических пептидов с использованием
небелковых аминокислот**

Ю. М. Дангян,
Т. О. Саргсян,
С. М. Джамгарян,
Э. А. Гюлумян,
Г. А. Паносян,
А. С. Сагиян

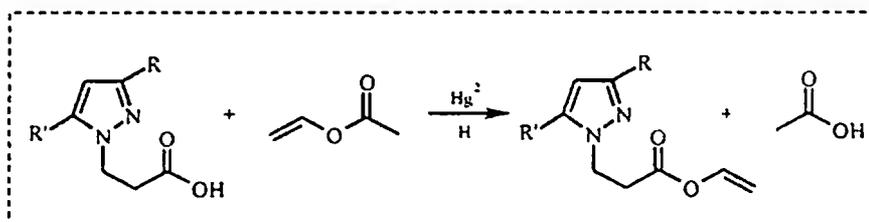
Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 385



Синтез сложных виниловых эфиров N-карбоксиэтилпиразолов

О. С. Агтарян

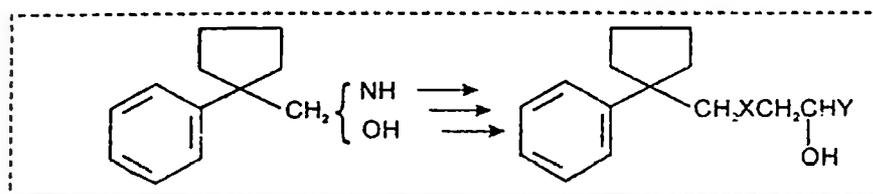
Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 394



Синтез и биологическая активность

фенилциклопентилметилзамещенных аминопропандиолов

А. А. Агекян,
Г. Г. Мкрян,
Т. Г. Гукасян,
А. С. Цатинян,
Э. А. Ширинян,
Т. О. Асатрян,
К.Ж. Маркарян,
А.В. Григорян,
Э.А. Маркарян

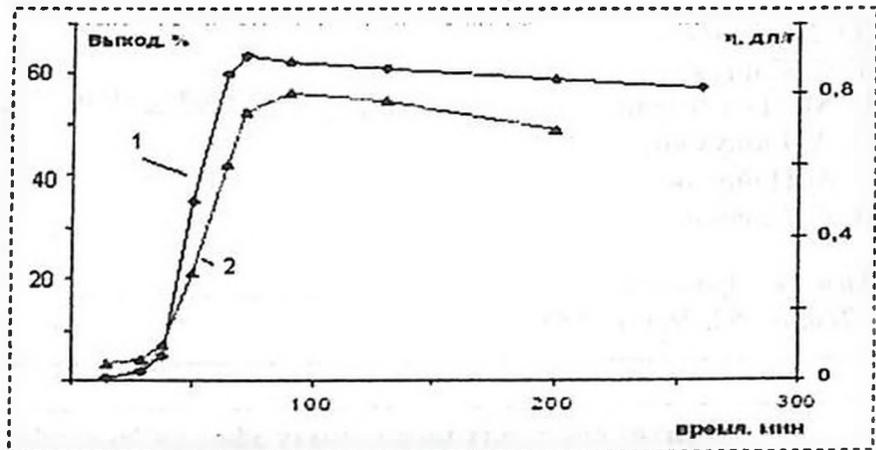


Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 398

Механизм образования структурных неоднородностей в полианилине

А. А. Матнишян,
Т. Л. Ахназарян,
М. И. Акопян,
М. Г. Егикян

Хим. ж. Армении,
2010, т. 63, №3, с. 404



ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.124.7

ВОЗБУЖДЕННЫЕ ЧАСТИЦЫ В ХИМИЧЕСКИХ ЦЕПНЫХ ГАЗОФАЗНЫХ ПРОЦЕССАХ

Г. Н. САРГСЯН

Институт химической физики им. А. Б. Налбандяна
НАН Республики Армения
Армения, 0044, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: gsargsyan@netsys.am

Поступило 22 VI 2009

Исследовано воздействие возбужденных частиц, а также связи поверхностных и объемных реакций на низкотемпературный цепной процесс окисления органических соединений. Методом математического моделирования показано, что если в результате гетерогенной рекомбинации радикалов в объем выходят ингибиторы реакции в возбужденном состоянии, а также активные продукты поверхностного распада, то вследствие этого в системе может происходить бифуркационное изменение динамического режима.

Рис. 9, табл. 1, библиографических ссылок 17.

Исследование быстрых реакционных систем (в частности газозофазных), в которых равновесие устанавливается за доли секунды, представляет интерес как для оптимизации химического производства, так и для химии и физики атмосферы, химических лазеров и т. д. Особый интерес представляет вопрос о влиянии на реакционную систему внешних факторов, в частности, теплообмена реакционной среды с окружающей средой, путем теплопроводности вследствие контакта реакционной среды с поверхностью реакционного сосуда, а также путем излучения возбужденных частиц. Важную роль может играть также модификация поверхности реакционного сосуда в течение реакции, а также квадратичный обрыв цепей (рекомбинация радикалов).

Правомерность учета вышеизложенных факторов обусловлена многочисленными экспериментальными данными разных авторов [1- 4], ко-

торые наблюдали сильное влияние покрытия поверхности реакционных сосудов на интенсивность газофазного окисления органических соединений и CO, а также важную роль теплообмена на установление динамических реакционных режимов.

Другим важным фактором является образование в ходе реакции возбужденных частиц, которые оказывают сильное влияние на цепные процессы [5-8]. Например, в работе [6] путем математического моделирования показано, что при низкотемпературном окислении CO с добавкой водорода возбужденные продукты реакции — CO₂^{*}, могут стимулировать обратный процесс и, как следствие, приводить к концентрационным осцилляциям в системе.

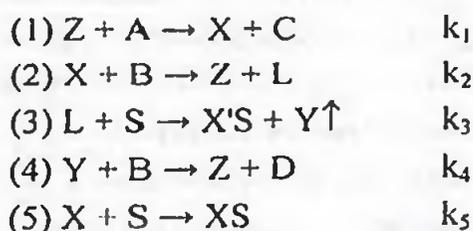
Как показано в работе [8], в условиях цепных газофазных реакций распад ведущих цепь радикалов на другие активные частицы, вследствие их столкновения с возбужденными частицами, может менять путь реакции и в определенных условиях вызывать осцилляционные явления при низкотемпературном окислении ацетальдегида. Следовательно, вопрос взаимосвязи поверхностных и объемных стадий цепных реакций требует досконального экспериментального и теоретического исследования в связи с их важностью в возникновении различных динамических режимов в реакционной системе.

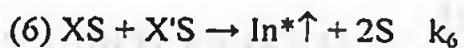
Исходя из вышеизложенного представляется интересным моделирование процесса низкотемпературного окисления с учетом взаимовлияния поверхностных и объемных процессов с участием возбужденных частиц.

В данной работе влияние поверхности на объемные процессы объясняется двумя основными факторами: гетерогенная рекомбинация радикалов с выходом в объем продукта и распад неустойчивого промежуточного продукта объемной реакции на поверхности с выходом в объем активного компонента.

Модель и математический формализм

Рассмотрим предложенную нами обобщенную модель (которая является развитием модели, предложенной в работе [6] для объяснения концентрационных осцилляций в системе CO + H₂ + O₂) гомогенно-гетерогенного процесса, допускающую возникновение концентрационных осцилляций в реакционной системе при окислении органических соединений в проточных системах.





где A, B — исходные вещества; X, Y, Z — активные частицы; S — поверхностный активный центр; XS, X'S — адсорбированные на поверхности стенки активные частицы; L — неустойчивый промежуточный продукт; C, D — продукты; In* — возбужденная частица, промежуточный продукт реакции, превращающий ведущий цепь радикал в слабо реагирующий с исходным веществом радикал, который путем объемной квадратичной рекомбинации превращается в вещество, уводящееся из системы. Например, (a) — $\text{HS} + \text{HS} \rightarrow \text{H}_2(\nu \gg 1) + 2\text{S}$; (б) — $\text{H}_2(\nu \gg 1) + \text{RO}_2(\text{RCO}_3) \rightarrow (\text{H}_2 \cdot \text{RO}_2)^* \rightarrow \text{RH} + \text{HO}_2$ или $(\text{H}_2 \cdot \text{RCO}_3)^* \rightarrow \text{RH} + \text{HO}_2 + \text{CO}$; (c) — $2\text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$, где $(\text{H}_2 \cdot \text{RO}_2)^*$ и $(\text{H}_2 \cdot \text{RCO}_3)^*$ — переходные комплексы. Энергия возбуждения водорода в данном случае $E_{\nu 24} \geq 2,8$ эВ позволяет процессу (б) осуществиться. Таким образом внутренняя энергия возбуждения одного из участников элементарного акта может привести к образованию исходных веществ и ингибировать процесс.

Другой пример: $\text{OHS} + \text{CH}_3\text{OS} \rightarrow \text{CH}_2\text{O}^* + \text{H}_2\text{OS}$; $\text{CH}_2\text{O}^* + \text{RCO}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{RO} + \text{CO}_2$, что также приводит к ингибированию процесса окисления ацетальдегида [7]. В этом случае молекулы возбужденного формальдегида в метастабильном состоянии ингибируют процесс.

В модели принимается, что частица L — неустойчивый промежуточный продукт реакции (2), распадается на поверхности стенки с выходом в объем радикала (3). Адсорбированные на поверхности стенки активные частицы, вследствие гетерогенной рекомбинации (6), генерируют возбужденную частицу, которая в объеме по сложной цепи реакций превращает активную частицу X в продукт реакции (7).

Целью изучения предложенной модели являлось наиболее общее и универсальное исследование возможности предложенной нами ранее идеи о роли возбужденных и других активных частиц, генерирующихся в приповерхностном слое реактора, в установлении динамических реакционных режимов [8]. Предложенная модель учитывает основные направления влияния поверхностных процессов на объемные. В частности, выход с поверхности в объем активной частицы, образующейся при поверхностном распаде промежуточного продукта реакции (3), а также возбужденной частицы, образующейся вследствие гетерогенной рекомбинации радикалов (6).

Кинетические уравнения, описывающие предложенную модель, представлены ниже:

$$\frac{d[X]}{dt} = k_1[Z][A] - k_2[X][B] - k_5[X][S] - k_7[\text{In}^*][X]$$

$$\begin{aligned} \frac{d[Z]}{dt} &= k_2[X][B] + k_4[Y][B] - k_1[Z][A] \\ \frac{d[Y]}{dt} &= k_3[L][S] - k_4[Y][B] \\ \frac{d[L]}{dt} &= k_2[X][B] - k_3[L][S] \\ \frac{d[X'S]}{dt} &= k_3[L][S] - k_6[XS][X'S] \\ \frac{d[XS]}{dt} &= k_5[X][S] - k_6[XS][X'S] \\ \frac{d[In^*]}{dt} &= k_6[XS][X'S] - k_7[In^*][X] - k_8[In^*] \end{aligned}$$

Так как в проточных системах, когда исходные вещества непрерывно подаются в систему, а продукты уводятся из неё, реакционная система быстро достигает равновесного состояния, то для описания системы производные концентраций активных частиц и промежуточных продуктов по времени, как правило, приравниваются к нулю, а концентрации исходных веществ принимаются постоянными, кроме концентраций тех частиц, которые участвуют в нелинейных реакциях [6, 9]. Кроме того, во избежание ненужных математических сложностей принимается, что количества адсорбированных на поверхности активных частиц XS и X'S равны между собой, и пишется одно суммарное уравнение, описывающее изменение общего количества адсорбированных активных частиц ($X_S + X'S = QS$) со временем, где QS — общее количество адсорбированных активных частиц, гетерогенная рекомбинация которых приводит к образованию возбужденного ингибитора.

С учетом этих приближений, а также принимая, что $[S] = [S^0] - [QS]$, где $[S^0]$ — максимальное число активных центров на единице поверхности стенки, можно получить три дифференциальных уравнения, описывающих процесс:

$$\begin{aligned} \frac{d[X]}{dt} &= k_2[X][B] - k_5[X]([S^0] - [QS]) - k_7[In^*][X] \\ \frac{d[In^*]}{dt} &= k_6[QS]^2 - k_7[In^*][X] - k_8[In^*] \\ \frac{d[QS]}{dt} &= k_2[X][B] + k_5[X]([S^0] - [QS]) - \frac{k_6[QS]^2}{2} \end{aligned}$$

Для облегчения решения системы уравнений введём более удобные переменные:

$$y_0(t) \equiv \frac{[X]}{[X_p]}, \quad y_1(t) \equiv \frac{[In^*]}{[X_p]}, \quad y_2(t) \equiv \frac{[QS]}{[X_p]}, \quad S_r \equiv \frac{[S^0]}{[X_p]},$$

где $[X_p]$ — равновесная концентрация активной частицы X.

$$\frac{dy_0(t)}{dt} = k_2[B]y_0(t) - k_5[X_p](S_r - y_2(t))y_0(t) - k_7[X_p]y_1(t)y_0(t)$$

$$\frac{dy_1(t)}{dt} = k_6[X_p]y_2(t)^2 - k_7[X_p]y_1(t)y_0(t) - k_8y_8(t)$$

$$\frac{dy_2(t)}{dt} = k_2[B]y_0(t) + k_5[X_p](S_r - y_2(t))y_0(t) - \frac{k_6[X_p]y_2(t)^2}{2}$$

Представлялось интересным найти решения системы в условиях, близких в реально наблюдаемым при низкотемпературном окислении органических соединений. Значения характеризующих параметров приведены в таблице.

Таблица

Значения параметров, характеризующих реакцию систему при низкотемпературном окислении органических соединений, использованные при расчете модели

	S_r	$k_2[B],$ c^{-1}	$k_5[X_p],$ c^{-1}	$k_6[X_p],$ c^{-1}	$k_7[X_p],$ c^{-1}	k_8	$[X_p],$ част/см ³
I- набор (рис. 1-2)	100	1000	0.01	120	15	1	10^{11+13}
II набор (рис. 3-4)	500	1000	0.1	120	5	2	10^{11+13}
III набор (рис. 5-6)	1500	1000	0.25	0.6	250	4000	10^{11+13}
IV набор (рис. 7-8)	1200	1000	0.125	1	250	10000	10^{11+13}

В таблице приводятся значения следующих характеризующих реакцию параметров: k_8 — параметр, характеризующий время релаксации возбужденной частицы In^* .

В данной работе рассматриваются два случая релаксации ингибитора. Если ингибитор — электронно-возбужденная частица в метастабильном состоянии (например возбужденный формальдегид) и лимитирующим процессом является его медленная релаксация (фосфоресценция), то $k_8 \cong 1 + 2 c^{-1}$, (рис. 1-4). Если возбужденный ингибитор — колебательно-возбужденная частица (допустим, высококолебательно-возбужденная молекула водорода), то k_8 — это константа скорости релаксации, умноженная на концентрацию атмосферного газа, тогда $k_8 = 4000 + 10000 c^{-1}$, (рис. 5-8). $k_2[B]$ параметр, характеризующий усредненное значение произведения константы скорости реакции активных частиц с исходными газами на концентрацию этих газов. И если учитывать, что при низких температурах k_2 имеет порядок примерно 10^{-16} , то $[B] \sim 10^{19}$ част/см³, и следовательно, давление в системе будет порядка атмосферы. $k_5[X_p]$ характеризует интенсивность адсорбции активных частиц поверхностью реактора и по порядку соответствует среднему значению для физической адсорбции активных частиц.

$K_6[X_p]$ характеризует интенсивность гетерогенной рекомбинации и находится в пределах принятых величин. $k_7[X_p]$, характеризует взаимодействие между активной и возбужденной частицами. По порядку величины k_7 будет равняться $10 \cdot 10^{11+13}$ част./см³, что также в допустимых пределах. Надо отметить, что модель допускает варьирование характеризующих реакцию значений параметров в широком диапазоне и позволяет описывать процесс.

Решения вышеизложенной системы с использованием программы «MATCAD» методом решения системы дифференциальных уравнений с помощью функций «Rkadart» при начальных условиях (табл.) приведены на рис. 1-8.

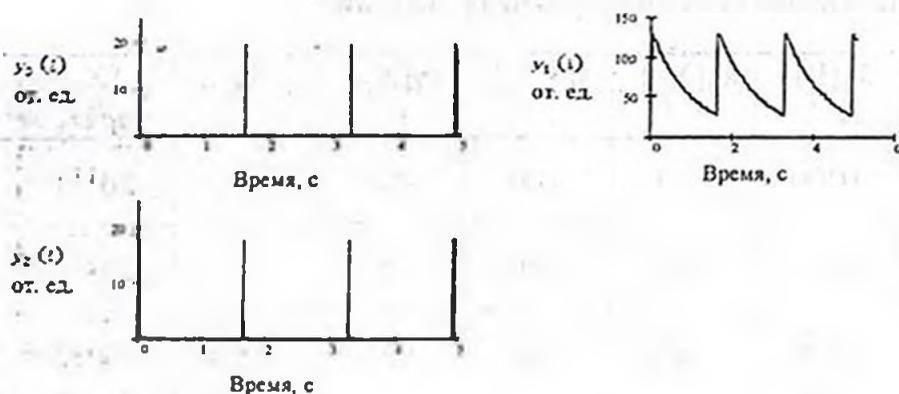


Рис. 1. Зависимости концентрации активных частиц $y_0(t)$, возбужденного ингибитора $y_1(t)$ и адсорбированных на поверхности реактора активных частиц $y_2(t)$ от времени в случае (1) (табл.).

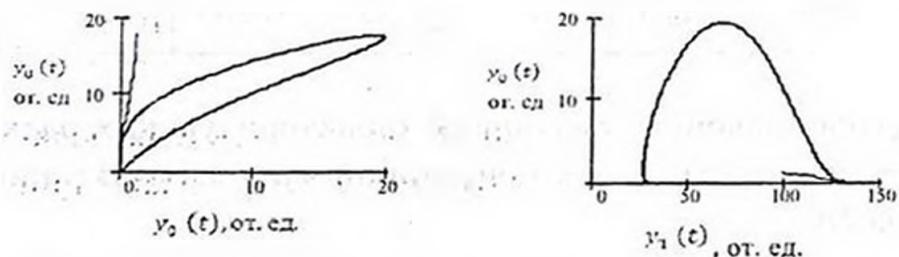


Рис. 2. Фазовые траектории системы (1), в фазовых пространствах $y_0(t)$, $y_2(t)$ и $y_0(t)$, $y_1(t)$ в случае (1) (табл.).

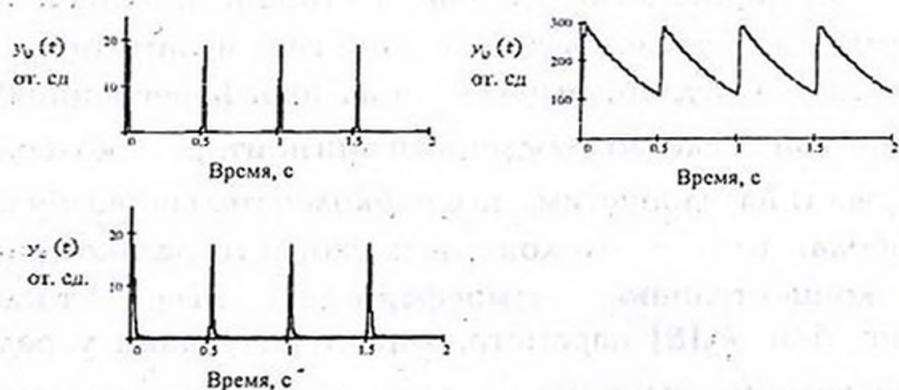


Рис. 3. Зависимости концентрации активных частиц $y_0(t)$, возбужденного ингибитора $y_1(t)$ и адсорбированных на поверхности реактора активных частиц $y_2(t)$ от времени в случае (2) (табл.).

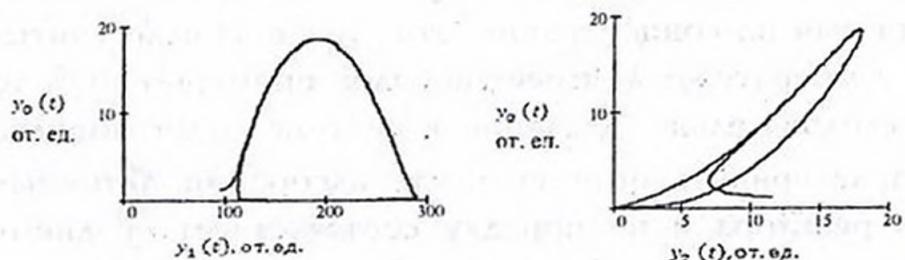


Рис. 4. Фазовые траектории системы (1), в фазовых пространствах $y_0(t)$, $y_2(t)$ и $y_0(t)$, $y_1(t)$ в случае (2) (табл.).

Видно, что при наборе характеризующих систему параметров, представленных выше, в реакционной системе с гетерогенно-гомогенными реакциями возникают осцилляции концентраций реагентов. Если возбужденная частица долгоживущая (когда возбужденная молекула релаксирует путем фосфоресценции, вследствие чего молекула оказывается в основном электронном, но в колебательно-возбужденном состоянии [10]), модель также допускает возникновение в реакционной системе концентрационных осцилляций.

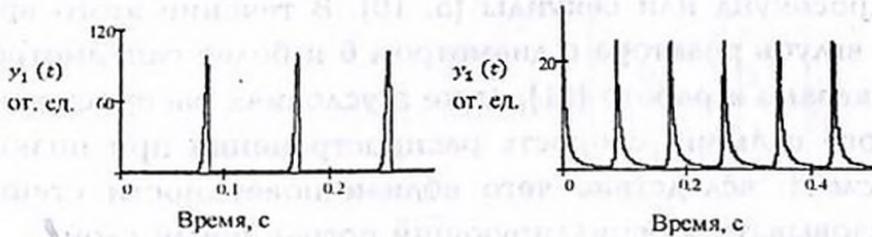


Рис. 5. Зависимости концентрации активных частиц $y_0(t)$, возбужденного ингибитора $y_1(t)$ и адсорбированных на поверхности реактора активных частиц $y_2(t)$ от времени в случае (3) (табл.).

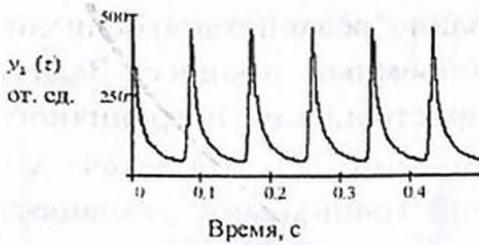


Рис. 6. Фазовые траектории системы (1), в фазовых пространствах $y_0(t), y_2(t)$ и $y_0(t), y_1(t)$ в случае (3) (табл.).

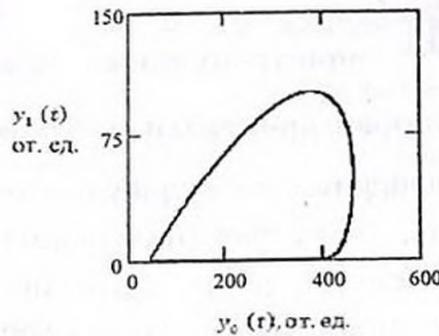
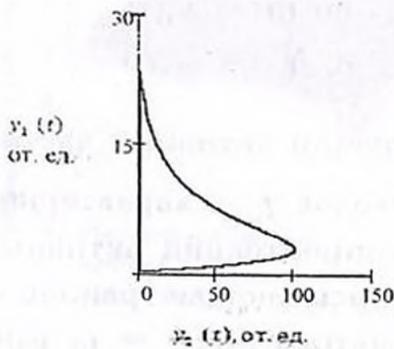


Рис. 7. Зависимости концентрации активных частиц $y_0(t)$ возбужденного ингибитора $y_1(t)$ и адсорбированных на поверхности реактора активных частиц $y_2(t)$ от времени в случае (4) (табл.).

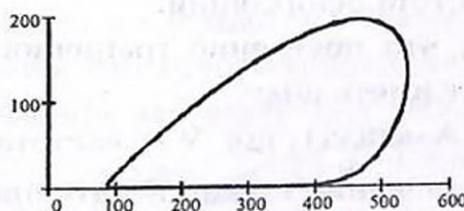
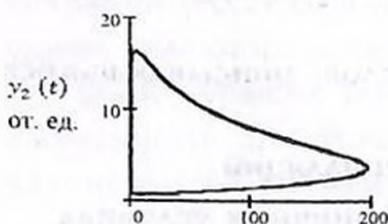
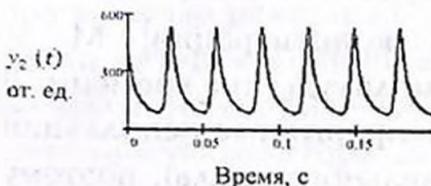
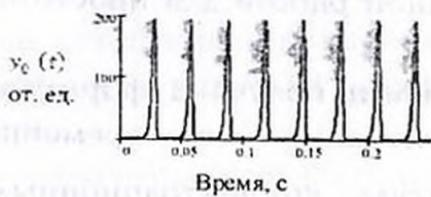


Рис. 8. Фазовые траектории системы (1), в фазовых пространствах $y_0(t), y_2(t)$ и $y_0(t), y_1(t)$ в случае (4) (табл.).

Вышеизложенное демонстрирует универсальность модели и широкий диапазон ее возможного применения.

Приведенные в данной статье представления дают возможность развить совершенно новое направление, а именно, исследование влияния локализованного вблизи стенки реакционного сосуда осцилляционного явления на объемный процесс.

Дело в том, что возбужденный ингибитор, образующийся на поверхности реакционного сосуда, в общем случае может иметь время жизни порядка микросекунд или секунды [5, 10]. В течение этого времени диффузия его вглубь реактора с диаметром b и более сантиметров невозможна (как показано в работе [11], даже в условиях распространения фронта холодного пламени скорость распространения при низких температурах $\sim 2,4$ см/с), вследствие чего вблизи поверхности стенки реактора будет образовываться осциллирующий пограничный слой.

Поэтому представляет интерес исследование воздействия осциллирующего пограничного слоя реакции на объемный процесс. Задачу можно свести к решению проблемы распространения пограничного слоя, хорошо исследованной для волновых явлений [12]. Эта задача для волновых явлений с зависящими от времени граничными условиями описывается системой уравнений, представленной ниже:

$$n_{rr}(r,t) = a^2 n_{rrr}(r,t) \quad n(r_0,t) = \mu_1(t)$$

$$(0 < r < r_0, t \geq 0) \quad \text{при граничных условиях: } n(0,t) = \mu_2(t),$$

где $a^2 = \frac{D}{\tau}$; n_{tt} — вторая производная концентрации активных частиц по времени; D — коэффициент диффузии радикалов; τ — характерное время реакции [4]; n_{rr} — вторая производная концентрации активных частиц (n) по радиусу сосуда; $\mu_1(t)$ — функция, описывающая граничное поведение системы в приповерхностном слое реактора при $r = r_0$; $\mu_2(t)$ — условие в центре реактора при $r = 0$, в данной работе для простоты расчетов принято $\mu_2(0) = A$.

В работе [13] для осциллирующего слоя нами получена формула, описывающая зависимость амплитуды колебаний от времени: $\eta = \sqrt{2} M \exp(mt) \sin(nt)$, где η — амплитуда концентрационных осцилляций вокруг стационарного значения концентрации; M — константа; m и n характеризуют изменение амплитуды по времени. В данном конкретном случае мы рассматриваем непрерывные осцилляции (наличие в фазовом пространстве системы предельного цикла), поэтому $m = 0$, а n — это частота осцилляций.

Отсюда следует, что поведение граничного слоя, описывающегося функцией $\mu_1(t)$, будет иметь вид:

$$\mu_1(t) = A \cdot \sin(vt), \text{ где } v \text{ — частота осцилляций.}$$

Исходя из этого решение можно искать при граничных условиях:

$$n(r_0, t) = A \cdot \sin(v t)$$

$$n(0, 0) = A$$

$$n(r_0, 0) = A,$$

где A — константа, r_0 — радиус реактора, v — частота осцилляций пограничного слоя, t — время.

Для реактора с радиальной симметрией получается формула, описывающая процесс распространения осциллирующего пограничного слоя:

$$n(r, t) = A \sin(v t) \cdot \left(\frac{J_0(rv\sqrt{\frac{\tau}{D}})}{J_0(r_0v\sqrt{\frac{\tau}{D}})} \right)$$

где $J_0(rv\sqrt{\frac{\tau}{D}})$ и $J_0(r_0v\sqrt{\frac{\tau}{D}})$ — функции Бесселя нулевого порядка.

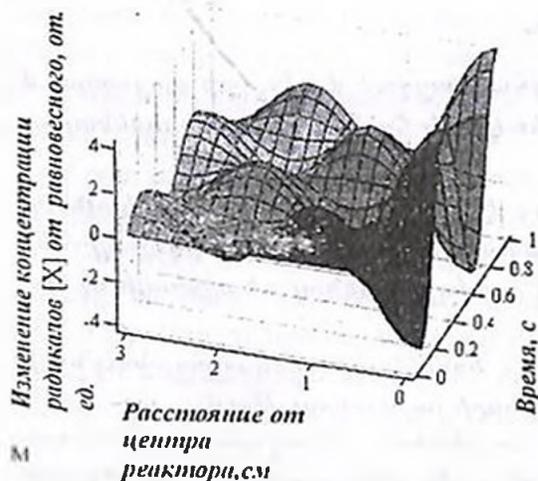


Рис. 9. Пространственно-временное развитие пограничного слоя при радиальной симметрии реактора. Осцилляционный пограничный слой локализован вблизи стенки реакционного сосуда на расстоянии 3 см от центра реактора ($\tau = 0,02$ с, $D = 0,2$ см²·с⁻¹, $r_0 = 3$ см, $v = 11$ с⁻¹), что соответствует данным рис. 5.

Из рис. 9 видно, что если в пограничном слое происходит колебание концентрации радикалов, то вследствие этого в объеме реактора может установиться осциллирующая пространственно-временная структура.

Значительный рост амплитуды осцилляций в направлении оси реактора в случае реактора с цилиндрической симметрией может быть обусловлен интерференцией волновых структур. Получается, что в этом случае малые периодические флуктуации концентрации радикалов вблизи поверхности реактора могут возбуждать интенсивные пульсации концентрации радикалов вдоль оси реактора и привести к возникновению фронта холодного пламени, что наблюдается в эксперименте [14-17].

Таким образом, показано, что возбужденные частицы могут играть важную роль при установлении динамических режимов в химических реакционных системах.



Развитые представления могут быть применены и для объяснения возникновения некоторых типов холодных пламен. Например, авторы работы [15] наблюдали образование фронта холодного пламени в центре цилиндрического сосуда и его распространение по направлению к стенкам. В свете вышеизложенных представлений это явление можно объяснить как следствие образования осцилляционных невидимых явлений вблизи поверхности и их воздействие на реакционную среду (рис. 9).

Таким образом, попадание в объем активных частиц — продуктов распада слабосвязанного промежуточного продукта объемной реакции и возбужденного продукта гетерогенных процессов (возбужденного ингибитора реакции), может создавать в реакционной системе поле пространственно-временных осциллирующих структур.

ԳՐԳՈՎԱԾ ՄԱՍՆԻԿՆԵՐԸ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԳԱՁ-ՖԱՁ ՇՂԹԱՅԱԿԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐՈՒՄ

Գ. Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Դիտարկվում է Հետերոգեն-Հոմոգեն պրոցեսի ընդհանրացված մոդել, որը բացատրում է օրգանական նյութերի օքսիդացման ընթացքում ռեակցիոն համակարգում կոնցենտրացիոն տատանումների ծագումը:

Մաթեմատիկական մոդելավորման միջոցով ցույց է տրված, որ եթե ռադիկալների Հետերոգեն ռեկոմբինացիայի Հետևանքով ծավալ թափանցեն ռեակցիայի արգելակիչներ դրգւված վիճակներում, սակա համակարգում կարող է տեղի ունենալ ռեակցիայի դինամիկ ռեժիմի բիֆուրկացիոն փոփոխություն:

Մոդելի մաթեմատիկական հաշվարկը հաստատում է կոնցենտրացիոն տատանումների առկայությունը համակարգում պարամետրերի արժեքների լայն տիրույթում:

Առաջ քաշված տեսակետները հնարավորություն են ընձեռնում զարգացնել միանգամայն նոր ուղղություն, Հետադուտել պատի մակերևույթի մոտակայքում առաջացած տատանողական երևույթի ազդեցությունը ծավալային պրոցեսի վրա:

Գլանային սիմետրիայով ռեակտորի օրինակի համար ստացվել է բանաձև, որը նկարագրում է միջմակերևույթային տատանողական շերտի տարածումը դեպի ծավալ, պատճառ հանդիսանալով ծավալում ռեակցիայի ինտենսիվության տատանողական տարածքա-ժամանակային կառուցվածքների առաջացմանը:

EXCITED PARTICLES IN CHEMICAL GAS-PHASE PROCESSES.

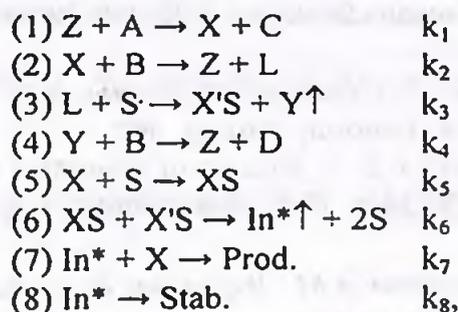
G. N. SARGSYAN

A. B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2 P. Sevak Str., Yerevan, 0044, Armenia
E-mail: gsargsyan@netsys.am

Study of fast reaction systems (particularly in gas-phase ones), where equilibrium is established in a fraction of a second, is of interest for both optimization of chemical industry and chemistry and physics of atmosphere, chemical lasers, etc.

This article takes into account two main factors responsible for the surface influence of volume process: factor 1 – heterogeneous recombination of radicals yielding product in a volume and 2 – decay of unstable intermediate product of volume reaction on surface yielding an active compounds in a volume.

The following scheme of reaction is considered:



where A, B -- are initial substances, X, Y, Z – the active intermediate particles, S – surface active centers, XS, X'S – active particles adsorbed on the surface, L – non steady intermediate product, C, D – products of reaction, In* – the excited inhibitor of reaction.

The calculation of this scheme shows that in the system can raise oscillation of concentration of reaction components.

The fact is that excited inhibitor produced on the reaction surface can, in the general case, have lifetime of approximately a microsecond or a second. During this time, its diffusion into the depth of the reactor volume is impossible because of which oscillatory phenomena will be localized near the reactor wall surface and oscillation boundary layer will be formed.

For a reactor with radial symmetry the formula describing the expansion process of oscillation boundary layer is obtained.

Therefore, it can be concluded that penetration into the volume of active particles, products of decay of weakly coupled intermediate product of volume reaction and excited product of heterogeneous processes (excited inhibitor of the reaction) may form a field of spatial-time oscillation concentration structures in the reaction system in the form of standing waves with amplitude increasing to the reaction center.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рубцов Н.М., Азатян В.В., Бородулин Р.Р., Ростомян Г.Б., Сорока Л.Б. // Химическая физика, 1984, т.3, №12, с. 1719.
- [2] Азатян В.В., Шаверд А.А. // Химическая физика, 1983, т. 2, №2, с. 254.
- [3] Вартикян Л.А., Гарибян Э.Г., Григорян Г.Л., Варданиян И.А., Налбандян А.Б. // Кинетика и катализ, 1980, т. 21, №1, с. 175.
- [4] Франк-Каменецкий Д. А. Диффузия и теплопередача в химической кинетике. М., Наука, 1967, 550 с.
- [5] Bamford C.H., Tipper C.F.H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, v. 17, *Gas-Phase Combustion*, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam - Oxford New-York, 1977, p. 320.
- [6] Yang C.H. // *Combustion and Flame*, 1974. v. 23, p. 97.
- [7] Семенов Н.Н. Цепные реакции. Л., ОНТИ, Госхимиздат, 1934, 200 с.
- [8] Саргсян Г.Н. // ДНАН РА, 1995, т. 93, №3, с. 162.
- [9] Жаботинский А.М. Концентрационные автоколебания. М., Наука, 1974, 176 с.
- [10] Фано У., Фано Л. Физика атомов и молекул. М., Наука. 1980, 656 с.

- [11] *Basevich V.Ya., Vedeneev I.V., Arutyunyan V.S* // Chem. Phys. Reports, 2000, v. 18(6), p. 1081.
- [12] *Тихонов А.Н., Самарский А.А.* Уравнение математической физики. М., Наука, 1977, 763 с.
- [13] *Sargsyan G.N., Vardanyan I.A.* // 9th International Symposium on Flow Visualization, Edinburgh, Scotland, UK, CD ROOM Proceedings, August 22-27, 2000, p. 266.
- [14] *Lewis B., Von Elbe G.* Combustion, Flames and explosion of gases. Academic Press Inc., New York, London, 1961, p. 592.
- [15] *Newitt D.M., Thorne L.S.* // Journal of Chemical Society, 1937, v.1656, p.1669.
- [16] *Логосян М.Дж., Гукасян П.С., Манташян А.А.* // Арм. хим.ж., 1980, т. 33, №1, с. 82.
- [17] *Дорунц А.Г., Арустамян А.М., Варданян И.А., Налбандян А.Б.* // Химическая физика, 1988, т. 7, №4, с. 564.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 533.583.678.02.66.095.3

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ
СИЛИКАГЕЛЕЙ ИЗ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ СИЛИКАЗОЛЕЙ
НА ИХ ПОРИСТЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

С. С. АЙРАПЕТЯН, Л. С. АЙРАПЕТЯН, Л. С. БАНЯН и А. Г. ХАЧАТРЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1
Факс: (374-10) 570663, E-mail: gold@ysu.am

Поступило 9 IX 2008

Рассмотрено влияние способов получения микросферических силикагелей на их пористые характеристики. Исследованы два варианта получения микросферических силикагелей: эмульгированием стабилизированного силиказоля в присутствии поверхностно-активного вещества, стабилизирующего обратную эмульсию – моностеарата сорбитана (Span-60) и коацервацией стабилизированного силиказоля в среде мочевины и формалина в процессе их поликонденсации и получения мочевино-формальдегидной смолы. Использованы силиказоли с размерами коллоидных частиц 8, 13 и 15 нм.

Рис. 3, библиографических ссылок 13.

В качестве упаковочного материала в хроматографии, особенно в высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), применяют, в основном, микросферические кремнеземные сорбенты и носители. Существуют различные способы получения микросферических частиц как кремнеземных, так и других оксидных соединений: 1) получение микросферических частиц эмульгированием в присутствии поверхностно-активных веществ (ПАВ) в органической среде с получением обратной эмульсии (вода/масло) с последующим гелеобразованием полученной системы [1-4]; 2) получение микросферических силикагелей (МС) образованием коацерватов кремнеземсодержащего материала в среде мочевины и формалина с последующей обра-

боткой [5-10]. Последний является одним из наиболее удобных и простых способов получения МС. Микросферические частицы образуются в присутствии мочевины и формальдегида, причем органические олигомеры формируют водородносвязанный коацерват, содержащий кремнезем и/или другие гидрофильные коллоидные частицы.

После выжигания органической составляющей такие материалы применяют в качестве упаковочных материалов для ВЭЖХ [11]. Этот способ получения микросфер системы мочевино-формальдегидная смола-силикагель (МФС-СГ) обладает следующими важными преимуществами. Во-первых, могут быть получены однородные по размерам микросферы, что решает проблемы дальнейшего фракционирования. Во-вторых, можно регулировать размеры микросфер в ходе реакции поликонденсации путем варьирования содержания коллоидного кремнезема в системе. Этим способом фирма Agilent Technologies получает МС марки Zorbax [11], которые отличаются исключительной однородностью, что обеспечивает высокую эффективность хроматографических колонок на основе данного носителя.

Экспериментальная часть

Получение МС путем коацервации силиказолей в среде МФС. К 30.0 мл разбавленного водного раствора HCl (рН 1.5-2.0) при интенсивном перемешивании добавляли 6.0 г мочевины, 3.0-20.0 мл стабилизированного силиказоля со средним диаметром частиц 10.0 нм и содержанием SiO₂ 30.0 масс. %, полученного по описанной в [11] методике. Доводили объем раствора дистиллированной водой до 70.0 мл, после чего добавляли 10.0 мл формалина (25.0%). Общий объем раствора во всех опытах составлял 80.0 мл. Проводили также контрольный эксперимент без добавления силиказоля. Перемешивание реакционной смеси после добавления всех компонентов продолжали 20-30 с. В результате получали микросферы размерами 1.0-15 мкм в зависимости от количества добавленного силиказоля. После выдержки полученных микрочастиц в маточном растворе в течение примерно 1 ч отделяли их от раствора декантированием, промывали дистиллированной водой, ацетоном и сушили на фильтре, а затем в сушильном шкафу при 120°C (2 ч). Образцы МС получали путем отжига соответствующих МФС-СГ при 800°C в течение 4 ч.

Получение МС из эмульгированного силиказоля. МС получали эмульгированием силиказоля в толуоле в присутствии ПАВ Span-60 с последующим гелированием эмульгированного силиказоля. После старения гидрогеля в течение 16 ч при комнатной температуре промывали его смесью ацетон-вода и ацетоном, сушили на фильтре при комнатной температуре, а потом при 150°C в сушильном шкафу, наконец прокачивали при 600-700°C в течение 4 ч.

Основные способы получения силиказоля. Рост коллоидных частиц SiO_2 заключается в добавлении свежеприготовленной поликремневой кислоты (ПКК) к водно-щелочному раствору при постоянном перемешивании при температуре кипения. ПКК получали согласно методике, описанной в [12]. Суть методики состоит в ионообменной конверсии 3-4% раствора натриевого жидкого стекла с помощью сульфокатионита КУ-2-8 в H^+ -форме.

Получение силиказоля (способ 1) сводится к добавлению ПКК к исходному водно-щелочному раствору. Критерием роста является конечное значение pH, которое не должно быть ниже 6.5, т. к. существует опасность гелирования системы. При этом не проводится pH-контроль процессов роста коллоидных частиц, т. е. после добавления определённого количества ПКК и установления pH в интервале 7.0-7.5 прекращают процессы наращивания. Получаются силиказоли, концентрация которых не превышает 7.5 масс. % по SiO_2 .

Получение силиказоля (способ 2) проводится аналогично первому способу, однако при этом процессы проводятся при строго определённых значениях pH (8.5-10).

Получение силиказоля методом Бечтольда-Снайдера (способ 3) проводится аналогично первому, однако вместо водно-щелочной основы используется разбавленный раствор жидкого стекла.

Удельную поверхность определяли методом БЭТ, распределение пор по размерам (РПР) рассчитывали исходя из кривых десорбции на изотермах сорбции-десорбции (ИА) азота; объём пор рассчитывали по сорбции паров бензола согласно методике, описанной в [13].

Результаты и их обсуждение

На рис. 1-3 представлены ИА азота на образцах МС, полученных на основе силиказолей, приготовленных согласно вышеприведенным способам. Цифры на кривых соответствуют: 1 – МС, полученный методом эмульгирования; 2 – МС, полученный путем коацервации силиказоля в среде мочевины и формалина в ходе поликонденсации.

Из рис.1 следует, что такой способ получения стабилизированного силиказоля позволяет получать МС с довольно узким РПР. Необходимо отметить, что по второму способу получают МС с худшими пористыми характеристиками. Во-первых, уменьшаются значения объёма пор всех образцов МС, и, следовательно, на фоне постоянства удельной поверхности происходит также уменьшение среднего диаметра пор. Во-вторых, как правило, наблюдается уширение РПР, причём в большей степени у тех образцов, которые были получены на основе силиказолей с более широким распределением частиц по размерам.

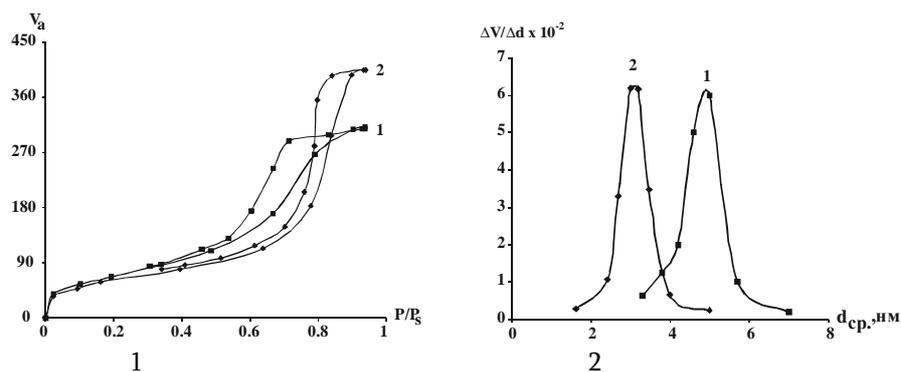


Рис. 1. Изотерма адсорбции азота на поверхности МС, полученных: 1 – эмульгированием; 2 – коацервацией силиказоля, синтезированного по способу 1, и РПР МС, полученных на их основе.

Из рис. 1 видно, что несмотря на то, что РПР у этого образца смещено в сторону меньших значений среднего диаметра пор, оно при этом шире, чем у образца МС, полученного на основе эмульгированного силиказоля. Эта тенденция становится более отчётливой при переходе к силиказолям, у которых РПР более широкое (рис. 2 и 3). И в этих случаях также наблюдается некоторое ухудшение пористых характеристик у образцов, полученных по методу коацервации. И вновь у образцов МС, полученных на основе силиказолей с более широким РПР, наблюдается большее уширение РПР.

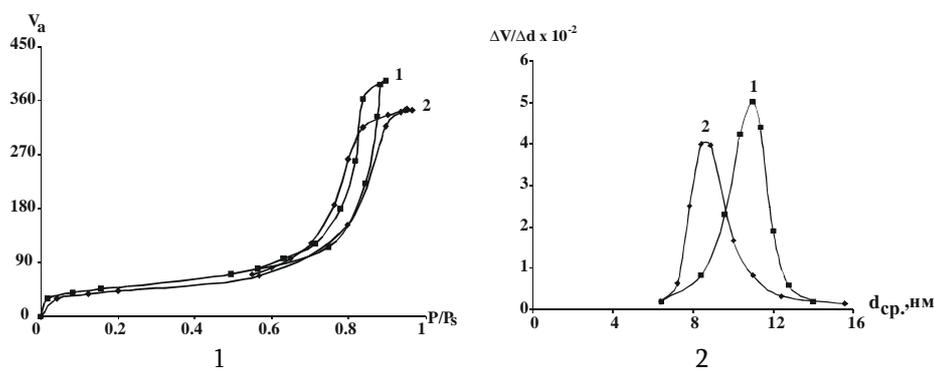


Рис. 2. Изотерма адсорбции азота на поверхности МС, полученных: 1 – эмульгированием; 2 – коацервацией силиказоля, синтезированного по способу 2, и РПР МС, полученных на их основе.

Формирование пористых характеристик в обоих случаях происходит по-разному. В одном случае при формировании пористости усадка каркаса происходит в результате удаления интермицеллярной воды в процессе сушки при 100-150°C, а в другом случае – в результате удаления интермицеллярной полимерной составляю-

щей (МФС) в ходе отжига при довольно высоких температурах (700-800°C). Естественно, эти факторы имеют существенную роль при формировании пористости МС.

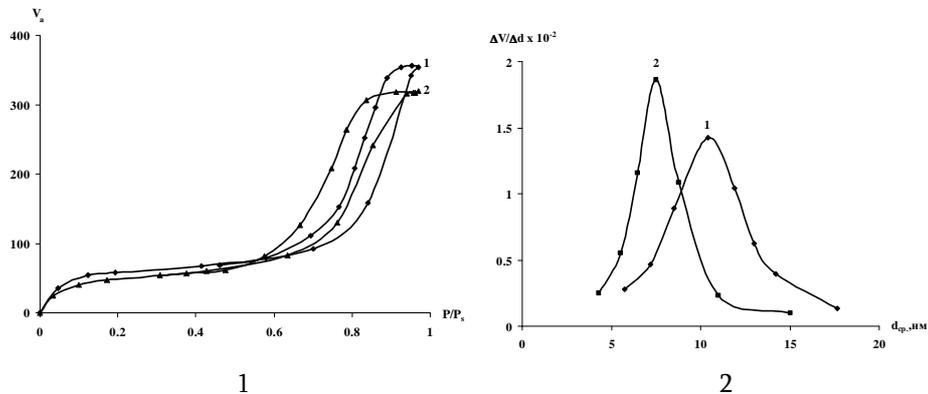


Рис. 3. Изотерма адсорбции азота на поверхности МС, полученных: 1 – эмульгированием; 2 – коацервацией силиказоля, синтезированного по способу 3, и РПП МС, полученных на их основе.

При сопоставлении ИА азота на МС и РПП МС, полученных на основе одного и того же силиказоля, можно сделать предположение о формировании пористости в обоих случаях. Очевидно, что тип силиказоля имеет определённое влияние на формирование пористости, однако этот фактор может быть исключен для одного и того же силиказоля. Констатируем только факт постоянства удельной поверхности полученных образцов МС. Это вполне естественно, поскольку поверхность формируется из поверхности структурообразующих коллоидных частиц силиказоля, а они в обоих случаях одинаковы.

Выше было отмечено, что у МС, полученных по второму варианту, значения объема пор уменьшаются. По-видимому, на это изменение существенно влияет температурный режим выжигания полимерной составляющей. В этом случае при низких температурах термообработки (до 300°C) формирование структуры МС не имеет места, поскольку при такой температуре полимер не может быть удален. При получении силикагелей обычным способом основные пористые характеристики при таких температурах уже полностью сформированы. То есть сформирована пористая структура, основанная на определенном числе контактов между структурообразующими коллоидными частицами. Во-втором случае контакт таких частиц начинается только при температурах выше 400-500°C, когда начинается выгорание и обугливание полимера, т. е. процессы усадки каркаса происходят в более жестких условиях, чем в первом случае. Здесь важно то, что удаление интермицеллярного полимера происходит более интенсивно, чем в первом случае. Если при обычном варианте удаление интермицеллярной воды происходит в ходе старения гидрогеля (происходит синерезис – частичное удаление воды из интермицеллярного прост-

ранства) и сушки (удаляются не только свободные, но также физически адсорбированные молекулы воды), то во втором случае интермицеллярное составляющее удаляется в процессе обжига за несколько часов. То есть быстрое удаление интермицеллярного компонента может привести к некоторому хаотичному перераспределению структурообразующих коллоидных частиц. Это может стать причиной уширения РПР, что и наблюдается на самом деле. Другим фактором, вызывающим уширение РПР, может быть градиент скорости удаления полимера, обусловленный тем, что удаление полимера с поверхности микрочастиц будет более интенсивным, чем из их внутреннего объема.

Из рис. 1 следует, что силикагели, полученные на основе силиказолей, синтезированных согласно вышеуказанной схеме, не обеспечивают воспроизводимости пористых характеристик. В одном случае получаются очень узкопористые силикагели (кр. 1), в другом – образцы силикагеля характеризуются довольно широким РПР. Такая ситуация закономерна, поскольку основная стадия роста коллоидных частиц происходит вне метастабильной области растворимости системы $\text{SiO}_2\text{-H}_2\text{O}$.

Из рис. 2 и 3 следует, что когда наращивание коллоидных частиц SiO_2 заканчивается при сравнительно высоких значениях pH (8.0), полученный на основе такого силиказоля силикагель обладает более узким РПР (кр. в). При более низких значениях pH (7.0-7.5) преимущественно происходит вторичное зародышеобразование. В результате чего наблюдается уширение кривой РПР силикагелей, полученных на основе таких силиказолей (кр. а, б). Одним из определяющих факторов при росте коллоидных частиц кремнезема является количество щелочи в исходном водно-щелочном растворе (исходное значение pH).

Таким образом, показано, что при получении МС на основе стабилизированных силиказолей, фактором, определяющим формирование пористых характеристик, является тип силиказоля (РПР и конечный размер частиц). На процессы формирования пористой структуры в ходе «золь-гель» перехода влияют также способы удаления интермицеллярной составляющей.

**ԿԱՅՈՒՆԱՅՎԱԾ ՄԻԼԻԿԱԶՈՒԵՐԻՑ ՄԻԿՐՈԳՆՆԱՑԻՆ ՄԻԼԻԿԱԺԵԼԵՐԻ ՍՏԱՑՄԱՆ
ԵՂԱՆԱԿԻ ԱԶՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆՐԱՆՑ ԾԱԿՈՏԿԵՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԻ ՎՐԱ**

**Ս. Ս. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Լ. Ս. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Լ. Ս. ԲԱՆՅԱՆ և Ն. Գ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել է միկրոգնդային սիլիկաժելային համակարգերի ստացումը օրգանական միջավայրում սորբիտան մոնոստեարատ (Span-60) մակերևութային ակտիվ նյութի առկայությամբ սիլիկահող պարունակող լուծույթի էմուլսացմամբ, ինչպես նաև միզանյութ-ֆորմալդեհիդ համակարգում սիլիկազոլի կոացերվատի գոյացման միջոցով:

Քննարկվել է կայունացված սիլիկազոլերից միկրոգնդային սիլիկահողային սորբենտների ստացման եղանակների ազդեցությունը ստացվող սիլիկաժելերի ծակոտկեն բնութագրերի վրա:

Որպես սիլիկահող պարունակող համակարգեր օգտագործվել են կայունացված սիլիկազոլեր (8, 13 և 15 նմ չափի կոլոիդային մասնիկներով): Ցույց է տրվել, որ ստացվող սիլիկաժելերի ծակոտկեն բնութագրերի ձևավորման գործում որոշիչ դեր են խաղում կիրառվող սիլիկազոլի բնույթը և զոլ-ժել անցման ժամանակ միջմիջելային հեղուկի հեռացման եղանակները:

**THE INFLUENCE OF THE WAY OF OBTAINING MICRO-SPHERICAL
SILICA GELS FROM THE STABILIZED SILICA SOLS
ON THEIR POROUS CHARACTERISTICS**

**S. S. HAYRAPETYAN, L. S. HAYRAPETYAN,
L. S. BANYAN and H. G. KHACHATRYAN**

Yerevan State University
1 Alek Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
Fax: (37410) 570663, E-mail: gold@ysu.am

The obtaining of micro-spherical silica gel systems by means of the emulsifying of the silica-containing solutions in the presence of the sorbitan monostearate (Span-60) surface-active substance as well as by means of formation of the silica sol coacervates in the urea-formaldehyde system has been studied.

The influence of the ways of obtaining micro-spherical silica sorbents from the stabilized silica sols on the porous characteristics of the obtaining silica gels has been discussed.

Stabilized silica sols (with colloidal particles 8, 13 and 15 nm in size) have been applied as silica containing systems. It has been shown that the nature of the applied silica sols and the way of withdrawing the intermicellar liquid play the determining role during the organization of the porous characteristics of the obtaining silica gels.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Пат. США 4.554.511. МКИ СО1В 33/16 (1986).
- [2] Пат. Великобритании 212 7002. МКИ СО 1В 33/16 (1987).
- [3] Пат. США 4.090.887. МКИ СО1В 33/12, СО 9С 1/30 (1978).
- [4] Авт. свид. СССР 1.443.248. МКИ СО1В 33/18 (1988).
- [5] Айлер Р.К. Химия кремнезема. М., Мир, 1982, ч.1, 426 с., ч.2, 1147 с.

- [6] Пат. США 4.010.242. СО1В 33/12, СО 1В 21/04 (1977).
- [7] Пат. США 6.103.209. МКИ СО 1В 033/12 (2000).
- [8] Пат. США 4.010.247. МКИ СО 1В 33/12, СО 1В 21/04 (1977).
- [9] *Айрапетян С.С., Хачатрян А.Г.* // Коллоидный журнал, 2004, т.66, №1, с.120.
- [10] *Айрапетян С.С., Хачатрян А.Г.* // Коллоидный журнал, 2004, т. 66, №4. с.451.
- [11] Каталог фирмы Agilent Technologies, 2000.
- [12] Патент США 2.244.325. МКИ (1941).
- [13] *Галимов Ж.Б., Дубинина Г.Г., Масагуров Р.Н.* Методы анализа катализаторов нефтепереработки. М., Химия, 1973, 191 с.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 661.862:666.3.022.69:541.117:621.962.085

ОБРАЗОВАНИЕ СУБМИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО КОРУНДА,
МОДИФИЦИРОВАННОГО ИОНАМИ Mg^{2+} И Mn^{2+} ,
ИЗ ВЫСОКОДИСПЕРСНЫХ ПРЕКУРСОРОВ, ПОЛУЧЕННЫХ
КРИОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

А. А. ХАНАМИРОВА, А. Р. АДМОСЯН и Л. П. АПРЕСЯН

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения

Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна 2-ой пер., №10

Факс: (374 10) 23 12 75 E-mail: ionx@armline.am

Поступило 30 IV 2009

Разработан способ получения активных субмикрокристаллических алюмомагниевого и алюмомарганцевой шпинелей путем криохимической обработки соединений алюминия, магния и марганца с последующими термолизом получаемых высокодисперсных прекурсоров и кратковременной механосорбционной активацией шпинелей.

Библ. ссылок 25.

В условиях научно-технического прогресса и формирования новых отраслей техники постоянно растет роль корундовых керамических материалов, способных успешно заменять синтетические, полимерные пластические массы и многие дефицитные металлы (кобальт, хром, вольфрам, никель, тантал) [1-4]. Интенсификация технологических процессов в металлургии, космонавтике, авиа-, автомобиле- и ракетостроении, развитие электроники и атомной энергетики требуют создания корундовых материалов, имеющих ряд специальных свойств.

Введение в корундовую керамику (1) оксидов магния и марганца, образующих с корундом (2) эвтектические расплавы, позволяет повысить технологические и эксплуатационные характеристики керамики и регулировать ее микроструктуру. В соответствии с существующими точками зрения [1, 2, 5-8], MgO и MnO, добавляемые к Al_2O_3 в количестве 0.2-5.0 масс.%, образуют с ним алюмомагниевого и алюмомарганцевую шпинели – $MgAl_2O_4$ (AMgIII) и $MnAl_2O_4$ (AMnIII), которые тормозят рост кристаллов 2 при спекании и способствуют формированию керамики с почти теоре-

тической плотностью, низкой теплопроводностью, низким коэффициентом термического расширения и высокими диэлектрическими свойствами.

Корундовая керамика (**1**) на основе $AMgIII$ и $AMnIII$ в промышленном масштабе производится твердофазным синтезом из глубокопрокаленного глинозема и хлоридов магния или марганца [1]. Главными недостатками традиционного метода получения **1** на основе шпинелей являются длительность и высокие температуры как получения модифицированного корунда (1550–1600°C), так и его спекания (1650–1750°C), и многостадийность всего процесса. Снижения температуры и увеличения скорости спекания керамики можно достигнуть повышением чистоты, дисперсности, активированием исходных компонентов и обеспечением равномерного распределения вводимых модификаторов по всему объему частиц Al_2O_3 [9].

Криолиз считается универсальным методом получения многокомпонентных прекурсоров с высокой чистотой, большой активностью и дисперсностью. Криохимическая технология основана на сбалансированном сочетании процессов быстрого охлаждения растворов, гелей или суспензий, содержащих в дисперсном состоянии соединения металлов, входящих в состав синтезируемого материала, дальнейшего нагревания с получением высокодисперсных солевых прекурсоров и термического разложения последних [10,11]. Поскольку понижение температуры повышает селективность химического взаимодействия, криохимия открывает путь к получению чистых целевых материалов [10].

Нами показано [12], что криохимическая обработка гелей и суспензий гидроксида и оксида алюминия способствовала получению из криопрекурсоров в мягких условиях их термической обработки субмикроструктурного корунда, практически не содержащего примесей, не агрегированного и очень реакционноспособного.

В литературе нам не удалось найти сведений об образовании $AMgIII$ и $AMnIII$ из прекурсоров, получаемых криохимическим методом.

Целью данной работы было изучение возможности и разработка условий получения субмикроструктурного корунда, модифицированного ионами Mg^{2+} и Mn^{2+} , из прекурсоров, полученных криохимической обработкой гидрогелей, содержащих ионы Al^{3+} , Mg^{2+} и Mn^{2+} .

Экспериментальная часть

В качестве исходных реагентов применялись химические реактивы $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (**3**), $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (**4**), $Mn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (**5**), $MgCO_3 \cdot 3H_2O$ (**6**), $(NH_4)_2CO_3$ (**7**) квалификаций “ч.д.а.” и “х.ч.”, $NaAlO_2$ (метаалюминат натрия) (**8**), $3MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 8H_2O$ (алюминат магния октагидрат) (**9**), $3MnO \cdot Al_2O_3 \cdot 8H_2O$ (алюминат марганца октагидрат) (**10**), а также неионогенное поверхностно-активное вещество ОП-7.

Проводилось как гетерогенное, так и гомогенное химическое осаждение следующими способами.

Способ 1. К насыщенному раствору **3** постепенно добавляли мало растворимый в воде **6** при соотношении компонентов (в пересчете на оксиды) 98:2. Соль магния, показывающая щелочную реакцию, реагировала с кислым раствором **3** с выделением CO_2 и образованием плотного однородного геля. Гель отделяли от маточного раствора фильтрованием под вакуумом и промывали на фильтре небольшим количеством дистиллированной воды (**11**).

Способ 2. Кристаллические соли **3** и **4** при комнатной температуре 2 ч перемешивали с насыщенным раствором **7**, взятым в количестве, обеспечивающем оптимальные значения в реакционной смеси pH 9.1-9.2, и необходимые количества NH_4OH и CO_2 . Образовавшийся осадок отделяли от маточного раствора декантацией и один час без перемешивания выдерживали в разбавленном растворе NH_4OH для растворения большей части ионов NO_3^- . Гидрогель промывали на фильтре под вакуумом (**11**), насыщенной CO_2 – газом, до удаления ионов примесей.

Способ 3. Такой же, как способ 2, но с использованием кристаллических солей **3** и **5**.

Способ 4. Смешанный насыщенный раствор **3** и **4**, к которому добавляли 0.5 % ОП-7, при 3°C и постоянном перемешивании вливали в насыщенный раствор **7**, взятый в количестве, обеспечивающем оптимальные значения в реакционной смеси pH, NH_4OH и CO_2 . Образовавшуюся суспензию отстаивали 1 ч, гидрогель отделяли от маточного раствора декантацией и насыщали CO_2 -газом для сохранения аморфного состояния и предохранения от агрегирования, после чего гидрогель промывали **11**, насыщенной CO_2 -газом, до удаления из него примесей.

Способ 5. Такой же, как способ 4, но с использованием смешанного насыщенного раствора **3** и **5**.

Способ 6. Кристаллический, хорошо растворимый в воде **8** и рыхлый тонкодисперсный порошок **9** перемешивали при соотношении компонентов (в пересчете на оксиды) 98:2, к смеси постепенно добавляли при перемешивании небольшое количество **11** и 4 % ОП-7 в качестве структурирующего агента. Смесь разбавляли **11** и нагревали на водяной бане. При гидролизе солей образовался гидрогель, который промывали под вакуумом небольшим количеством **11**.

Способ 7. Такой же, как способ 6, но с использованием **8** и **10**.

Для проведения криокристаллизации гидрогелей, полученных способами 1-7, их помещали в герметично притертые бюксы, быстро замораживали в лед-солевой смеси состава лед (100 г) + NH_4Cl (20 г) + NaCl (40 г) до температуры -20°C и выдерживали при этой температуре 6 ч. Через 6 ч бюксы быстро размораживали в условиях, исключающих возможность конденсации атмосферной влаги на образцах. После размораживания пробы промывали на фильтре холодной **11** при отн. Т : Ж = 1:4

для полного удаления примесей и повышения гидрофобности частиц. Промытые аморфные осадки смачивали 0.1% раствором ОП-7 и сушили при 110°C. Образовавшиеся ксерогели представляли собой сыпучие непылящие аморфные порошки. Аморфные прекурсоры нагревали в электрической печи с карбидкремневыми нагревателями при скорости подъема температуры 15 град/мин¹ с промежуточным отбором проб при 300-750°C (с интервалом в 100°C) и 800-1200°C (с интервалом в 50°C) и изотермической выдержкой 2 ч.

Исходные, промежуточные и конечные пробы исследовали различными способами. Содержание примесей в пробах определялось стандартными методами химического анализа, фазовый состав и структура проб исследовались рентгенографическим методом на дериватографе “ДРОН-4” (Cu_{Kα}-излучение, никелевый фильтр), а дериватографический анализ осуществлялся на дериватографе “Q-1500, MOM” (Венгрия).

Дисперсность получаемых AMgШ и AMnШ определяли стандартными методами кристаллооптического анализа и электронной микроскопии на микроскопах “ПОЛАМ Р-112” и “TESLA”, соответственно, а также рентгенографическим методом по уширению максимумов интерференционных линий 2.41 Е (для MgAl₂O₄) и 2.47 Е (для MnAl₂O₄) [15].

Выяснилось, что несмотря на различия в способах получения гидрогелей, подвергнутых криокристаллизации, криопрекурсоры при термической обработке ведут себя идентично. При 300-350°C они полностью дегидратировались и превращались в рентгеноаморфные твердые растворы оксидов алюминия-магния и алюминия-марганца, которые оставались в аморфном состоянии до 800°C. Выше 800°C начиналась кристаллизация AMgШ и AMnШ. При 1025°C в течение 2 ч были получены хорошо кристаллизованные шпинели, представленные отдельными монокристаллами размером 0.10-0.12 мкм с небольшим количеством нестойких агрегатов. Полученные шпинели подвергали кратковременной механической активации в планетарной центробежной мельнице САНД. В оптимальных мягких условиях механической активации (скорость вращения барабанов 260 об/мин¹, продолжительность 2 мин, центробежное ускорение 10 g, добавка 0.07 % ОП-7) были выделены субмикрочкристаллические шпинели с размером монокристаллов 0.04-0.05 мкм и содержанием примесей 10⁻³-10⁻⁴%. На дифрактограммах AMgШ и AMnШ зафиксированы пики с межплоскостными расстояниями 2.41; 1.41; 2.00 Å и 2.47; 2.90; 1.579 Å, характерные для MgAl₂O₄ и MnAl₂O₄, соответственно [16].

Обсуждение результатов

Результаты химического анализа свидетельствуют о том, что у аморфных осадков, полученных способами 1-7, и у ксерогелей, выделенных после их криокристаллизации, отсутствуют свойства, присущие в отдельности соединениям Al, Mg, и Mn, а следовательно, они не являются их механической смесью. Исходя из этого и литературных данных [4, 17-19], можно считать доказанным, что уже на стадии совместного осаждения или гидролиза солей Al, Mg, и Mn взаимодействие между ними происходит на молекулярном уровне с образованием аморфных твердых растворов. Такие твердые растворы представляют собой полимеры, в которых атомы растворителя и растворенного вещества связаны друг с другом посредством оксомостиков в единую неупорядоченную текстуру [4]. При этом атомы магния и марганца, согласно [20], повышают дисперсность $Al(OH)_3$ и вводят в него дефекты, изменяющие в нужном направлении структурные, механические и электрические свойства образующегося модифицированного корунда.

При замораживании аморфных твердых растворов заметно возрастает потенциальная энергия взаимодействия в них точечных и примесных дефектов с дислокациями. Разрушению частиц дисперсных систем способствует расклинивающее действие тонких водных пленок, связанных с градиентом потенциальной поверхностной энергии, усиливающееся при низких температурах, а также объемное расширение воды при кристаллизации, вызывающее избыточное давление на ограниченной поверхности [21, 22].

Замораживание гидрогелей, полученных способами 1-7, привело к значительному изменению их свойств, уменьшению седиментационного объема осадков и их влажности, значительному повышению дисперсности [22].

Реакционные смеси при осаждении гидрогелей и гидрогели, выделенные после их криокристаллизации, имеют, как всякие гели, развитую поверхность и большое поверхностное натяжение. Раствор ОП-7, адсорбируясь на поверхности частиц геля, формирует оболочки, образующие коагуляционные структурированные связи между частицами, ослабляет их притяжение и тем самым предотвращает их агрегацию.

Наблюдаемая термическая стабильность аморфных твердых растворов оксидов Al и Mg, Al и Mn в пределах 300-800°C может быть объяснена их морфологическим и дисперсным составами. Согласно теории пересыщения Рогинского [23], в образовавшихся при низких температурах аморфных твердых растворах при нагревании медленно накапливаются различные дефекты, и лишь тогда, когда в них пересыщение дисперсностью и избыточная энергия Гиббса достигнут определенных пределов, начинает формироваться кристаллическая решетка шпинелей. Торможение кристаллизации AMg_3 и AMn_3 при нагревании аморфных прекурсоров объясняется также "эффектом взаимной защиты от кристаллизации" компонентов твердых растворов [4].

Низкую температуру образования кристаллических шпинелей можно объяснить тем, что твердые растворы Al_2O_3 с MgO и MnO образовались еще на стадии осаждения, благодаря чему диффузионные препятствия при их нагревании и энергия активации этого процесса сведены к минимуму.

При кратковременной механической активации шпинелей добавляемое ОП-7 смачивало их поверхность мономолекулярным слоем, частицы ОП-7 диффундировали по их стерическим дефектам [24]. Такая механосорбционная активация способствовала не только увеличению дефектности кристаллов шпинелей, диспергированию частиц под действием капиллярных сил в результате адсорбционного понижения прочности [25] и предотвращению их агрегирования, но и разрушению агрегатов, образовавшихся в шпинелях при термическом разложении аморфных прекурсоров [24]. Кроме того, механосорбционная активация содействовала переводу шпинелей в неравновесное состояние, характеризующееся повышенной реакционной способностью и улучшенными пластическими свойствами [24].

Таким образом, в результате проведенных исследований были получены субмикроструктурные шпинели в значительно более мягких условиях (при температурах на $500^\circ C$ ниже), чем по традиционной промышленной технологии. Высокая чистота, большая дисперсность и активность полученных шпинелей, согласно литературным данным [1, 2, 5], способствуют снижению температуры спекания керамики, медленному росту ее частиц и более полному протеканию процесса минералообразования, а также увеличению ее механической и термической стойкости.

**ԵՆԹԱՄԱՆՐԱԲՅՈՒՐԵՂԱՅԻՆ ԿՈՐՈՒՆԴԻ՝ Mg^{2+} ՈՒ Mn^{2+} -ԻՈՆՆԵՐՈՎ
ԲԱՐԵՓՈՒՎԱԾ, ԳՈՅԱՅՈՒՄԸ ԳԵՐԴԻՍՊԵՐՍԱՅԻՆ ՊՐԵԿՈՒՐՍՈՐՆԵՐԻՑ,
ՍՏԱՑՎԱԾ ԿՐԻՈՔՐԻՍՏԱԿԱՆ ԵՂԱՆԱԿՈՎ**

Ա. Ա. ԽԱՆԱՄԻՐՈՎԱ, Հ. Ռ. ՀԱԴԻՄՈՍՅԱՆ և Լ. Պ. ԱՊՐԵՍՅԱՆ

Մշակված է ակտիվ, ոչ ագրեգացված, մաքուր ենթամանրաբյուրեղային (50-60 նմ) Mg^{2+} ու Mn^{2+} -իոններով բարեփոխված կորունդի ստացման եղանակը այլումինի, մագնեզիումի և մանգանի տարրեր միացություններից (հիդրօքսիդի, օքսիդի ժելերից և կախույթներից) կրիոքրիմիական սինթեզի միջոցով ($-20^\circ C$ ջերմաստիճանում), հետագա ամորֆ կրիոպրեկուրսորների ջերմային ($1025^\circ C$) քայքայմամբ և Mg^{2+} ու Mn^{2+} - իոններով բարեփոխված կորունդի կարճատև (2-3 րոպե) մեխանոսորբիոնային մշակմամբ մակերևութաակտիվ նյութի ներկայությամբ:

**FORMATION OF SUBMICROCRYSTALLINE CORUNDUM MODIFIED BY Mg^{2+} -
AND Mn^{2+} -IONS FROM HIGH –DISPERSED PRECURSORS OBTAINED BY
CRYOCHEMICAL METHODS**

A. A. KHANAMIROVA, H. R. HADIMOSYAN and L. P. APRESYAN

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, II tupik, Argutyun Str., Yerevan, 0051, Armenia

Method for obtaining pure nonaggregated with enhanced reactivity submicrocrystalline (50-60 nm) Mg^{2+} and Mn^{2+} modified corundum has been worked out. It involves cryochemical synthesis of various compounds of aluminium, magnesium and manganese followed by low-temperature (1025°C) thermal decomposition of amorphous cryoprecursors and transient mechanosorption treatment of Mg- and Mn – spinels in surface-active substances presence.

Cryochemical method is considered a universal method for obtaining of multicomponent precursors of high purity and dispersion.

Within fast freezing of investigated solutions and gels which contain compounds of Al^3 , Mg^2 , Mn^2 in the composition of the synthesized modified corundum, spinel precursors were formed. Low temperature raises components chemical interaction selectivity and makes possible obtaining of pure, homogeneous material. Thus freezing of Al^3 , Mg^2 , Mn^2 -containing hydrogels has brought to considerable hydrogel properties and dispersion rise.

As a result of the investigation active, fine-grained corundum was obtained at the temperature 400-500°C lower than in traditional industrial technology.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Кайнарский И.С., Дегтярева Э.В., Орлова И.С.* Корундовые огнеупоры и керамика. М., Металлургия, 1981, 167с.
- [2] *Ханамирова А.А.* Глинозем и пути уменьшения содержания в нем примесей. Ереван, Изд. АН Арм. ССР, 1983, 243с.
- [3] Тонкая техническая керамика / под ред. Х. Янагида, М., Металлургия, 1988, 278 с.
- [4] *Масленникова Г.Н., Мамаладзе Р.А., Мидзута С., Коумото К.* Керамические материалы. М., Стройиздат, 1991, 320с.
- [5] *Торопов Н.А., Волынец Ф.К., Удалова Л.В.* // Известия АН СССР. Неорг. материалы [Bull. Acad. Sci USSR. Inorg. Mater. (Engl. Tranl.)], 1970, т.6, №5, с.502
- [6] *Третьяков Ю.Д.* Твердофазные реакции. М., Химия, 1978, 360с.
- [7] *Вест А.* Химия твердого тела. Теория и практика. М., Мир, 1983, ч.1, 556с.
- [8] *Лукин Е.С.* // Огнеупоры и техническая керамика, 1996, №4, с.2
- [9] *Бакунов В.С., Лукин Е.С.* // Стекло и керамика, 2008, №4, с.14
- [10] *Третьяков Ю.Д., Олейников Н.Н., Можяев А.П.* Основы криохимической технологии. М., Высшая школа, 1987, 143с.
- [11] *Третьяков Ю.Д.* // Успехи химии [Russ. Chem. Rev. (Engl. Tranl.)], 2004, т.73, №9, с. 899.
- [12] *Ханамирова А.А., Адимосян А.Р., Апресян Л.П.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №2, с. 205.

- [13] *Белецкий М.С., Дружинина А.К. Каценеленбоген П.Д.* // Труды ВАМИ, 1960, №46, с. 34.
- [14] *Алькенов А., Ахметов С.Ф., Ахметова Г.Л., Исаков У.И.* // В сб.: *Металлургия и обогащение.* Алма-Ата, Изд. МВСО Каз. ССР, 1969, вып.5, с. 37.
- [15] *Сокол В.А., Рахленко Д.А., Бромберг А.В.* // *Обзорная информация. Серия „Реактивы и особо чистые вещества“.* М., Изд. НИИ ТЭКИ, 1978, с. 35.
- [16] *Александров И.В., Валиев Р.В.* // *Физика металлов и металловедение*, 1994, т.77, №6, с. 5.
- [17] *Дзисько В.А., Карнаухов А.П., Тарасова Д.Н.* *Физико-химические основы синтеза окисных катализаторов.* Новосибирск, Наука, 1978, 384 с.
- [18] *Андрианов Н.Т.* // *Стекло и керамика*, 2003, №10, с.17
- [19] *Бобкова Н.М., Радион Е.В., Поповская Н.Ф.* // *Огнеупоры и техническая керамика*, 2004, №7, с.29
- [20] *Павлушкин Н.М.* // Труды МХТИ им. Д.И. Менделеева, 1962, вып.37, с.135
- [21] *Дибров Г.Д., Печенкин О.Я., Мирсоянов В.Н., Остриков М.С.* // *Коллоидный журнал [Colloid. J. USSR (Engl. Tranl.)]*, 1972, т.34, №1, с. 43.
- [22] *Степанов Е.Г., Котельников Г.Р.* // *Известия вузов. Химия и хим. технология [Izv. Vuz. Chim. and Chim. Technol. (in Russian)]*, 2003, т.46, №9, с. 26.
- [23] *Рогинский С.З.* // *ЖФХ [J. Phys. Chem. USSR (Engl. Tranl.)]*, 1941, т.15, №1, с. 1.
- [24] *Ходаков Г.С.* // *Коллоидный журнал [Russ. Colloid. J. (Engl. Tranl.)]*, 1998, т. 60, №5, с. 684.
- [25] *Ребиндер П.А., Калиновская Н.А.* // *ЖФХ [J. Phys. Chem. USSR (Engl. Tranl.)]*, 1959, т. 4, №5, с. 554.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 541.183+543.544

КИНЕТИКА СОРБЦИИ РАДИОИЗОТОПОВ СТРОНЦИЯ
НА НАТРИЙЗАМЕЩЕННЫХ МОРДЕНИТАХ АРМЕНИИ

Փ. Ա. ԳՐԻԳՐՅԱՆ

Государственный инженерный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул.Теряна, 105
E-mail: chemdep@seua.am

Поступило 25 VI 2008

Изучены характеристика равновесия и кинетика ионного обмена на натуральных морденитах Na-форм. Рассчитанные эффективные коэффициенты диффузии составляли величины порядка $D=10^{-7}$ - 10^{-8} $см^2 \cdot с^{-1}$. Полученные результаты по сорбции на морденитах могут быть использованы для технологических нужд при очистке радиоактивных сточных вод.

Рис. 4, табл. 2, библиографических ссылок 10.

На атомных электростанциях (АЭС) накапливаются большие количества жидких радиоактивных отходов низкой и средней активности с небольшим содержанием солей. В настоящее время извлечение радиоактивных отходов из сточных вод АЭС является серьезной экологической проблемой. Для извлечения радиоактивных изотопов пригодны высококремнеземистые природные цеолиты (мордениты), обладающие достаточной химической стабильностью, устойчивостью к действию высокого уровня радиации, высокой емкостью, ионнообменной селективностью к долгоживущим изотопам ^{137}Cs и ^{90}Sr , а также низкой себестоимостью [1].

Создание и усовершенствование ионообменной технологии очистки радиоактивных сточных вод с использованием природных адсорбентов - цеолитов, и их модификация требуют систематического исследования ионообменных свойств этих материалов.

В литературе достаточно широко представлены результаты изучения ионного обмена цезия и стронция на цеолите, которые способствовали созданию технологических решений по переработке жидких радиоактивных отходов [2].

Использование цеолитов в работах по ликвидации крупных аварий АЭС (Три Майл Айленд, США, 1981 г.; Чернобыль, 1986 г.) однозначно доказало эффективность применения природных цеолитов для очистки сточных вод и захоронения радиоактивных отходов [4]. Опубликованы результаты ряда исследований [1-5] ионного обмена на цеолитах. Но индивидуальные особенности каждой системы цеолит-катион делают необходимым определение равновесных и кинетических характеристик для каждого конкретного случая. Ионный обмен на цеолитах считается диффузионно-контролируемым процессом, при этом лимитирующей стадией может являться как внутренняя, так и внешняя диффузия. В работах [5, 6, 8] приведены значения коэффициентов диффузии, отличающиеся друг от друга в пределах нескольких порядков (10^{-8} - 10^{-14} $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), что затрудняет их использование в технологических расчетах. В Армении обнаружены крупные залежи цеолитизированных туфов (в Шираке) запасом 900 млн тонн [10] (содержание морденита составляет 60-80%) [10].

Основной задачей данной работы является кинетическое исследование ионного обмена ионов стронция на натриевой форме морденита Ширака.

Экспериментальная часть и обсуждение результатов

Модельные растворы готовились на основе деионизированной воды с добавлением хлорида стронция до содержания Sr^{2+} 5 и 100 $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Ионообменные опыты проводили при 25 и 40°C и массовом соотношении цеолит:раствор – 1:20. Образцы Na-морденита фракции 0,35-0,63 мм выдерживали в растворе от 5 до 240 мин . Измерения концентрации ионов Sr^{2+} проводились методом фотометрии пламени [6].

На рис. 1 приведены данные зависимости адсорбции ионов Sr^{2+} (a , $\text{ммоль} \cdot \text{г}^{-1}$) от равновесной концентрации C_{∞} ($\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$). Как видно, адсорбция при малых и больших концентрациях протекает двумя механизмами.

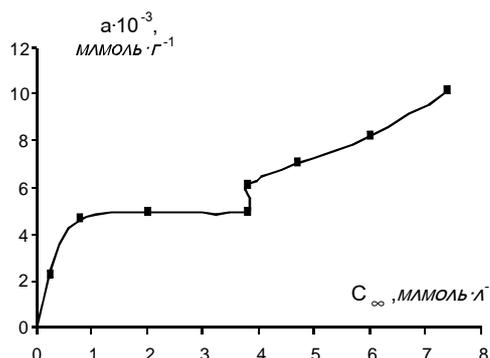


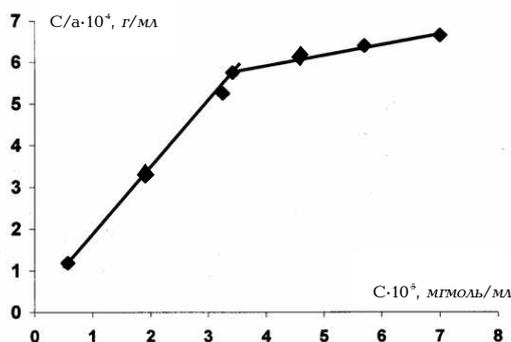
Рис. 1. Зависимость адсорбции ионов Sr^{2+} от равновесной концентрации ($T=40^{\circ}\text{C}$).

Опытные данные удовлетворительно описываются уравнением Ленгмюра [6], которое для мономолекулярной адсорбции применимо также для ионного обмена и имеет следующий вид:

$$\frac{C_{\infty}}{a} = \frac{1}{a_m \cdot K} + \frac{C_{\infty}}{a_m},$$

где a_m – максимальная адсорбционная емкость (мкмоль·г⁻¹), C_{∞} – равновесная концентрация (мкмоль·л⁻¹), a – адсорбция ионов (мкмоль·г⁻¹), K – константа равновесия (л/мкмоль⁻¹).

На рис. 2 приведена изотерма адсорбции в координатах Ленгмюра. Точки изотермы ложатся на двух пересекающихся прямых. Очевидно, это связано с наличием двух разных типов обменных центров, обладающих различной энергией. В случае малых концентраций реализуются центры на внешней поверхности.



Наклон прямой и отрезок, отсекаемый прямой на оси ординат, позволяют вычислить константы a_m и K , приведенные в табл. 1.

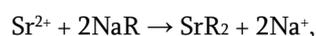
Таблица 1

Параметры равновесной адсорбции Sr²⁺ на Na-мордените Ширака (t=25°C)

Параметры	Малые концентрации	Большие концентрации
a_m , мкмоль·г ⁻¹	6.2	45
K , л·мкмоль ⁻¹	$4 \cdot 10^6$	$4.87 \cdot 10^4$

Обработка опытных кинетических данных ионного обмена на цеолитах требует определенных ограничений, которые делают возможным математическое описание рассматриваемой системы.

Рассмотрим кинетическую кривую гетерогенного ионообменного процесса, контролируемого внутридиффузионным механизмом (рис. 3) для ионообменной реакции, имеющей вид:



где R – алюмокремнекислородная матрица цеолита.

В процессе ионного обмена в цеолитах в интервале времени от 0 до τ_{∞} действуют два механизма: внешне- и внутридиффузионный. В интервале от 0 до τ_{∞} количество поглощенного катиона Sr^{2+} будет определяться только обменом Sr^{2+} и NaR на поверхности частиц цеолита, т.е. внешнедиффузионным механизмом. Тогда скорость поглощения входящего катиона можно определить из уравнения (1):

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{3D^{\ell} \cdot C}{r \Delta r_0}, \quad (1)$$

где D^{ℓ} (коэффициент диффузии катиона Sr^{2+} в растворе, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; C – концентрация обменивающегося катиона в растворе, мг-экв/мл ; r – средний радиус цеолитовых частиц, млм ; Δr_0 – толщина диффузионного слоя пленки жидкости, окружающей частицу, млм ; $\frac{dQ}{dt}$ – скорость поглощения катиона Sr^{2+} , $\text{мг-экв} \cdot \text{с}^{-1}$.

Константа скорости реакции, характеризующая внешнедиффузионный механизм, находится из уравнения (2):

$$R = \frac{3D^{\ell}}{r \Delta r_0 K}, \quad (2)$$

где $K = \frac{C^s}{C^{\ell}}$ – равновесный коэффициент распределения. Выражая константу скорости реакции через скорость поглощения входящего катиона, получим:

$$R = \frac{dQ/d\tau}{C K}. \quad (3)$$

Все величины, стоящие в правой части уравнения, находятся из экспериментальных данных. Так как время τ_1 очень мало, концентрация исходного раствора в этом интервале времени остается практически постоянной [5], и, следовательно, уравнение (3) применимо для обработки данных, полученных динамическим и статическим методами. В интервале от τ_1 до τ_2 (τ_2 (время установления равновесия Sr^{2+} и NaR на поверхности цеолита) количество поглощенного катиона Sr^{2+} будет определяться отношением скоростей обмена на поверхности и внутри зерна. В интервале от τ_2 до τ_{∞} количество поглощенного Sr^{2+} будет определяться только обменом внутри зерна цеолита. Тогда в этом интервале для расчета коэффициента диффузии и константы скорости обмена, характеризующей внутридиффузионный механизм, можно использовать уравнение, полученное Баррером [7-9]:

$$F = \frac{Q_{\tau}}{Q_{\infty}} = \frac{6}{r} \left(\frac{Dr}{\pi} \right)^{1/2}, \quad (4)$$

$$B = \frac{\pi^2 D^{\ell}}{r^2}, \quad (5)$$

где D – эффективный коэффициент диффузии обменивающейся пары ионов, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; τ – время контакта, с ; $F = Q_{\tau} / Q_{\infty}$ – степень поглощения ионов Sr^{2+} ; Q_{τ} – сорбированное количество за время τ , $\text{ммоль} \cdot \text{г}^{-1}$; Q_{∞} – сорбированное количество при $\tau \rightarrow \infty$, $\text{ммоль} \cdot \text{г}^{-1}$, r – размер зерен цеолита, мм .

В данной работе представлены результаты изучения кинетики ионного обмена Sr^{2+} на Na-форме морденита Ширакского месторождения в зависимости от концентрации исходного раствора и температуры. Исследование было проведено методом ограниченного обмена (кинетика в статике) с соотношением цеолит:раствор – 1:20 при непрерывном перемешивании.

На рис. 3 приведены кинетические кривые ионного обмена Sr^{2+} на Na-мордените Ширакского месторождения при различных концентрациях исходного раствора. Для сравнения приведены также кривые ионного обмена Sr^{2+} на Na-мордените Болгарии [6].

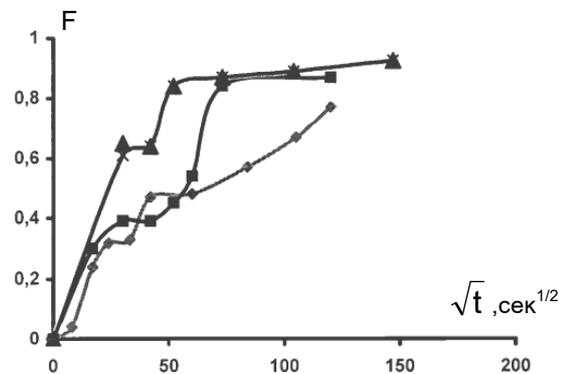


Рис. 3. Кинетика ионного обмена $\text{Sr}^{2+} + 2\text{NaR} \rightarrow \text{SrR}_2 + 2\text{Na}^+$ в координатах $F - \sqrt{t}$
 ◆ $C=100 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} + 40^\circ\text{C}$ Болг; ■ $C=100 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} + 40^\circ\text{C}$ Шир;
 ▲ $C=30 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} + 25^\circ\text{C}$ Шир

Скорость поглощения ионов Sr^{2+} определена из графика в координатах $Q - \tau$ как тангенс угла наклона к касательной, выходящей из начала координат.

Для расчета констант скорости обмена предварительно был найден эффективный коэффициент диффузии для данной пары обменивающихся ионов из графика в координатах $F - \sqrt{t}$:

$$F = \frac{Q_{\tau}}{Q_{\infty}} = \frac{6}{20} \left(\frac{D' \tau}{\pi} \right)^{1/2}, \quad (6)$$

$$D' = \frac{\pi r^2}{36} \text{tg}^2 \alpha.$$

Для больших значений τ использовано уравнение (7):

$$\ln(1 - F) = \ln\left(\frac{6}{\pi^2}\right) - \frac{D^\ell \pi^2 \tau}{r_0^2}. \quad (7)$$

Для расчета коэффициента диффузии был построен график в координатах $\ln(1-F)-\tau$. Тангенс угла наклона: $\operatorname{tg} \alpha = \frac{D^\ell \pi^2}{r_0^2}$, откуда определили коэффициент диффузии при больших временах:

$$D^\ell = \frac{r_0^2}{\pi^2} \operatorname{tg} \alpha. \quad (8)$$

Сравнивая скорости процессов, протекающих на внешне- (R) и внутридиффузионном (B) механизмах (табл. 2), удалось установить, что процесс ионного обмена во всех трех случаях, в зависимости от концентрации исходного раствора и при постоянстве других параметров, будет контролироваться различными механизмами: внутридиффузионным, смешанным или внешнедиффузионным.

При 40°C и $C_0(\text{Sr}^{2+})=1,14 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ и малых временах процесс ионного обмена контролируется внутридиффузионным механизмом ($B < R$, $2,68 \cdot 10^{-4} < 2,45 \cdot 10^{-3}$). При больших временах процесс контролируется внешнедиффузионным механизмом ($B > R$, $45,12 \cdot 10^{-5} > 3,3 \cdot 10^{-6}$). Именно этим и объясняется “странный” вид кривой, форма которой повторяется и в двух других случаях.

В работах [6,9] обращается внимание на наличие различных по скоростям стадий ионообменного процесса на цеолите. Установлено, что в большинстве случаев применение уравнения (7) приводит к наличию двух эффективных диффузионных коэффициентов D_1 и D_2 .

На рис. 4 приведен график зависимости $\ln(1-F)-\tau$, из которой по уравнению (7) определили D_1 и D_2 .

В табл. 2 приведены значения определенных нами эффективных коэффициентов диффузии, характеризующих диффузию как в транспортных (поры между кристаллами в микрозернах), так и цеолитовых порах.

Причину различий в значениях эффективных коэффициентов диффузии (D_1 и D_2) нужно искать в обмене позиционно различных катионов в отдельных стадиях процессов.

**Кинетические параметры ионного обмена Sr²⁺ на Na⁺-
форме морденита Ширака и Болгарии [6] в зависимости от концентрации и температур
исходного раствора**

Обмени- вающиеся пары ионов	Концентрация исходного раствора, млмоль·л ⁻¹	Температура, °С	Внешнедиффузионная область			Внутридиффузионная область	
			$\frac{dQ}{dt} \cdot 10^{-5}$ млмоль·г ⁻¹ ·с ⁻¹	$K = \frac{C_{ц}}{C_{*}}$	R, с ⁻¹	D·10 ⁸ , см ² ·с ⁻¹	B, с ⁻¹
Sr ⁺² → 2Na ⁺	0.34	25	малые времена				
			0.49	37	3.9·10 ⁻⁴	10.3	40.6·10 ⁻⁵
			большие времена				
			0.048	375.8	5.21·10 ⁻⁶	D ₁ =1.24 D ₂ =6.0	4.88·10 ⁻⁵
Sr ⁺² → 2Na ⁺	1.14	40	малые времена				
			2.35	8.43	2.45·10 ⁻³	6.8	26.8·10 ⁻⁵
			большие времена				
			0.049	133.3	3.3·10 ⁻⁶	D ₁ =1.3 D ₂ =5.0	45.12·10 ⁻⁵
Sr ⁺² →2Na ⁺ [6]	1.14	40	малые времена				
			0.195·10 ⁵	4.5	2.2·10 ⁻³	4.4	17.4·10 ⁻⁵
			большие времена				
			0.012	87	2.1·10 ⁻⁶	D ₁ =0.27 D ₂ =6.7	1.06·10 ⁻⁵

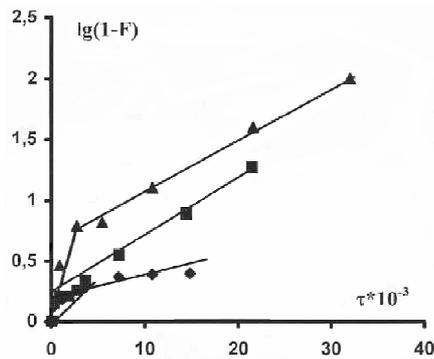


Рис. 4. Зависимость $\lg(1-F)$ от времени τ на Na-мордените Ширака и Болгарии.
 ◆ $C=100 \text{ млмоль} \cdot \text{л}^{-1} + 40^\circ\text{C}$ Болг; ■ $C=100 \text{ млмоль} \cdot \text{л}^{-1} + 40^\circ\text{C}$ Шир;
 ▲ $C=30 \text{ млмоль} \cdot \text{л}^{-1} + 25^\circ\text{C}$ Шир

Определенные эффективные коэффициенты диффузии и установленный специфический характер кинетики ионного обмена при больших временах, характеризующиеся двумя диффузионными коэффициентами, служат полезной информацией для выяснения кинетики ионного обмена на мордените.

Таким образом, модифицированный морденит Ширакского региона служит перспективным объектом для исследований по извлечению ^{90}Sr и ^{137}Cs из слабоактивных водных растворов атомных электростанций.

ՄՏՐՈՆՑԻՈՒՄԻ ՈՒՂԻՈՒԶՈՏՈՂՆԵՐԻ ՍՈՐՔՑԻԱՅԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱՆ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՏՐԻՈՒՄՓՈՒՆԱՆԱԿՎԱԾ ՍՈՐԴԵՆԻՏԻ ՎՐԱ

Ֆ. Հ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Ուսումնասիրված են ստորնցիումի ռադիոիզոտոպների իոնափոխանակության հավասարակշռության և կինետիկայի բնութագրերը Na-մորդենիտի վրա: Հաշվված են դիֆուզիայի էֆեկտիվ գործակիցները $D_0 \cdot 10^{-7} - 10^{-8} \text{ սմ}^2\text{վրկ}^{-1}$ կարգի: Մորդենիտի վրա սորքցիայի ստացված արդյունքները կարող են կիրառվել ռադիոակտիվ ջրերի մաքրման տեխնոլոգիայում:

STRONTIUM RADIOISOTOPE SORPTION ON ARMENIAN SODIUM-SUBSTITUTED MORDENITE ROCK

F. H. GRIGORYAN

State Engineering University of Armenia
 105, Teryan Str., Yerevan 0009, Armenia,
 E-mail: chemdep@seua.am

Large deposits of zeolized tuffs have been discovered in Armenia (Shirak region). Equilibrium characteristics and the kinetics of ionic exchange on the natural sodium-mordenite of Armenia are the

major issues covered in this work. Concentration of Sr^{+2} is determined by flame photometry tool method. As it was shown, two mechanisms determine at lower and higher concentrations of Sr^{+2} . The experimental data well coincide with Lengmure equations. In this work, the results of the investigation of ionic exchange of Sr^{+2} on sodium-mordenite as depended on the concentration of initial solution and temperature are presented. Ionic exchange proceeds by inner-diffusion mechanism at lower periods of time, while at higher periods of time the process is controlled by outer-diffusion mechanism.

Thus, the modified mordenite of Shirak region could serve as perspective adsorber for trapping Sr^{+2} from diluted solutions coming from atomic power stations.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Природные цеолиты / под ред. Г.М. Цицишвили. М., Химия, 1985.
- [2] Челищев Н.Ф. // Изв. Ан. СССР, сер. неорг. материалы, 1975, т. II, №4, с.704.
- [3] Grigoryan F.A., Hambardzumyan A.F., Haroyan A.A., Karapetyan A.D. // Studies in Surface Science and Catalysts, 2001, v. 135, p. 120.
- [4] Chelishchev N.F. in: D.W.Ming and F.A.Mupton (eds), Natural Zeolites, Brocports, N.Y., 1995, p. 525.
- [5] Челищев Н.Ф., Володин В.О. // Геохимия, 1976, №12, с. 1803.
- [6] Галабова И.М., Градев Г.Д. // Труды конференции по вопросам геологии, физико-химических свойств и применения природных цеолитов. Тбилиси, Мицнереба, 1985, с.124.
- [7] Sherry H.S. // Adv.Chem.Ser., 1971, v. 101, p. 305.
- [8] Barrer R.M. / Zeol. Clay Min.Sieves, London, AP, 1978.
- [9] Barrer R.M. // J. Jnong. Nucl. Chem., 1966, v. 28, p. 629.
- [10] Петросов Н.Х., Джрбашян Р.Т., Мнацаканян А.Х. Главнейшие месторождения цеолитов Армении, Ереван, НАН РА, ИГН, 1999.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանրեւ 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 546.683 + 543.25 + 688.8

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТАЛЛИЯ(III) И ТАЛЛИЯ(I)
С ФЕНИЛТИОМОЧЕВИНОЙ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОДАМИ
ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО И АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОГО
ТИТРОВАНИЯ

Г. Г. ДАРБИНЯН, Г. Н. ШАПОШНИКОВА и А. Г. ХАЧАТРЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1
Факс: (37410) 570663; E-mail: gold@ysu.am

Поступило 22 IX 2009

Методами потенциометрического и амперометрического титрования изучено взаимодействие Tl^{3+} с фенилтиомочевинной (ФТМ) в сернокислой среде (1,0-5,0 М). Оба метода подтверждают мольное соотношение взаимодействующих компонентов $Tl^{3+} : ФТМ = 1 : 2$. Подчиняемость основному закону амперометрии соблюдается в пределах $4,0 \cdot 10^{-5} - 1,67 \cdot 10^{-3}$ М ($E = +0,3$ В) и $2,0 \cdot 10^{-5} - 6,6 \cdot 10^{-3}$ М ($E = +1,6$ В). Таллий(I) реагирует с ФТМ в мольном соотношении 1 : 1. Линейная зависимость между содержанием таллия и диффузионным током соблюдается в интервале $8,0 \cdot 10^{-5} - 2,0 \cdot 10^{-3}$ М. Погрешность определения не превышает 1,2% отн.

Рис. 4, библиограф. ссылок 7.

Таллий находится в третьей группе периодической системы, проявляет естественную для этой группы степень окисления +3. С другой стороны, он похож по свойствам на серебро, проявляя степень окисления +1. Существуют также соединения комплексного характера, в которых одновременно присутствуют ионы Tl^+ и Tl^{3+} , например $Tl[TlCl_2Br_2]$. Таллий иногда называют “парадоксальным” металлом, и методы его определения основаны на различии свойств Tl^+ и Tl^{3+} .

Так, например, для определения Tl^+ предложен йодид, с которым образуется трудно-растворимый осадок [1]. Tl^+ осаждается также тетрафенилборатом, тиацетамидом, рубеано-

водородной кислотой [2]. Более надежными являются окислительно-восстановительные реакции, которые осуществляются в двух вариантах: титрование Tl^{3+} восстановителями (аскорбиновая кислота, йодид, гидразин, соли Cr^{2+}) или окисление Tl^+ (перманганат, хлорамин) [3]. Перечисленные методы, в основном, косвенные и трудоемкие.

Галогенидные комплексы Tl^{3+} реагируют с органическими основными красителями (тетра-, три-, диметилтионины, толуидиновый голубой, сафранин Т) с образованием так называемых «твердофазных» соединений. На этом взаимодействии основано амперометрическое определение Tl^{3+} [4, 5]. Образование «ионных ассоциатов» галогенидных комплексов Tl^{3+} с рядом красителей положено в основу его экстракционно-фотометрического определения. Из работ последних лет можно отметить экстракционно-фотометрическое определение Tl^{3+} азокрасителями ряда бензимидазола [6]. Основной краситель – нейтральный красный, применен для экстракционно-флуориметрического титрования Tl^{3+} в оксидных марганцевых рудах [7].

В аналитической химии таллия(III), являющегося «тиофильным» элементом, особое место занимают серосодержащие реагенты: димеркаптопирион, унитиол, тиооксин, тиокарбамид [2]. Учитывая восстановительные свойства производного тиомочевины – фенилтиомочевины, можно предположить возможность ее взаимодействия с Tl^{3+} .

Данная работа посвящена изучению взаимодействия Tl^{3+} и Tl^+ с ФТМ методами потенциометрии, амперометрии и разработке методов определения таллия.

Экспериментальная часть

Раствор Tl^{3+} готовили из карбоната $Tl(I)$. Окисление Tl^+ до Tl^{3+} проводили пропусканием через раствор газообразного хлора с последующим удалением его избытка кипячением. Титр раствора устанавливали амперометрическим титрованием бромидного ацидокомплекса $Tl(III)$ рабочим раствором тетраметилтионина. Раствор Tl^+ готовили растворением точной навески карбоната $Tl(I)$ в серной кислоте. Рабочий раствор ФТМ готовили растворением в этиловом спирте точно рассчитанного количества перекристаллизованного препарата. Потенциометрическое титрование проводили на рН-метре-милливольтметре “рН-121” с использованием платинового индикаторного электрода площадью 1 см^2 и хлорсеребряного электрода сравнения. Амперометрическое титрование осуществляли на собранной схеме с платиновым микро-электродом ($l = 4\text{ мм}$) и меркурийодидным электродом сравнения ($E = +0,02\text{ В}$).

Потенциометрическое титрование Tl^{3+} фенилтиомочевинной осуществляли при различных концентрациях серной кислоты (1,0-5,0 М). Солянокислые растворы не исследовались ввиду возможного осаждения хлорида таллия(I).

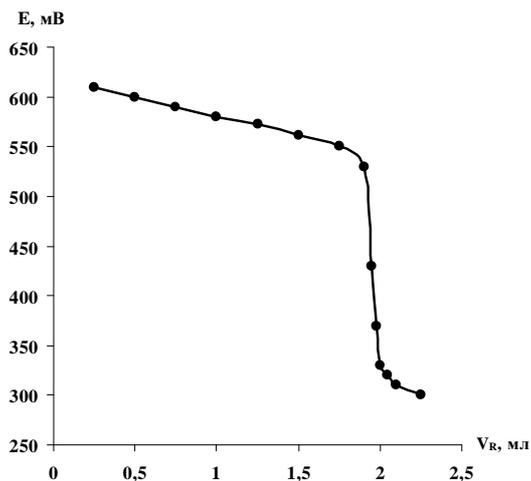


Рис. 1. Потенциометрическое титрование 1,0 мл $1 \cdot 10^{-1}$ М Tl^{3+} ; $[ФТМ] = 1 \cdot 10^{-1}$ М; $[H_2SO_4] = 1,0$ М.

На рис. 1 в конечной точке титрования на платиновом электроде отмечается скачок потенциала, фиксируемый при мольных соотношениях $Tl^{3+} : ФТМ = 1 : 2$. Вышеуказанное соотношение сохраняется при применении 1,0-4,5 М H_2SO_4 . В дальнейшем определения проводили при средних значениях кислотности – 3,0 М H_2SO_4 .

Амперометрическое титрование необходимо проводить при постоянном значении потенциала индикаторного электрода. На рис. 2 представлены катод но-анодные характеристики компонентов химической реакции.

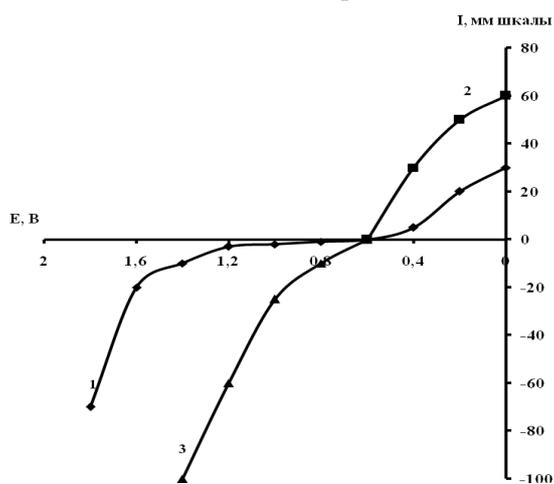


Рис. 2. Вольт-амперные кривые: 1) фон – 3,0 М H_2SO_4 ; 2) 1,0 мл $1 \cdot 10^{-1}$ М Tl^{3+} ; 3) 1,0 мл $1 \cdot 10^{-1}$ М ФТМ.

Как следует из рис. 2, титрование Tl^{3+} с помощью ФТМ возможно как по току его восстановления ($E = +0,3$ В) (рис. 3), так и по току окисления ФТМ ($E = +1,2$ В).

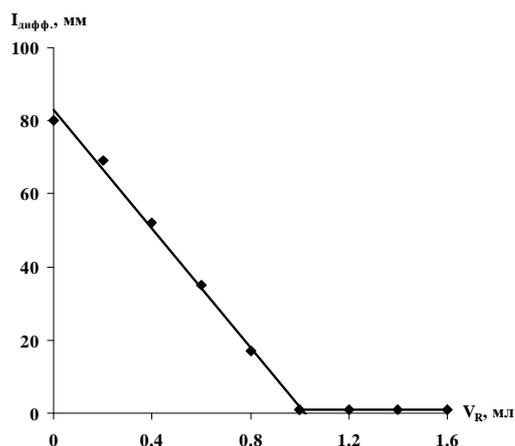


Рис. 3. Амперометрическое титрование $0,5 \text{ мл } 1 \cdot 10^{-1} \text{ M Tl}^{3+}$ $1 \cdot 10^{-1} \text{ M ФТМ}$ при $E = +0,3 \text{ В}$.

Линейная зависимость между концентрацией Tl^{3+} и диффузионным током соблюдается в пределах $4,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ($0,0082 \text{ мг/мл}$) – $1,67 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ($0,348 \text{ мг/мл}$). При титровании по анодному току реагента вид кривой титрования меняется (рис. 4).

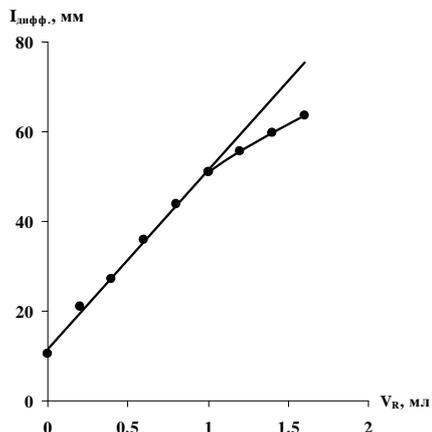
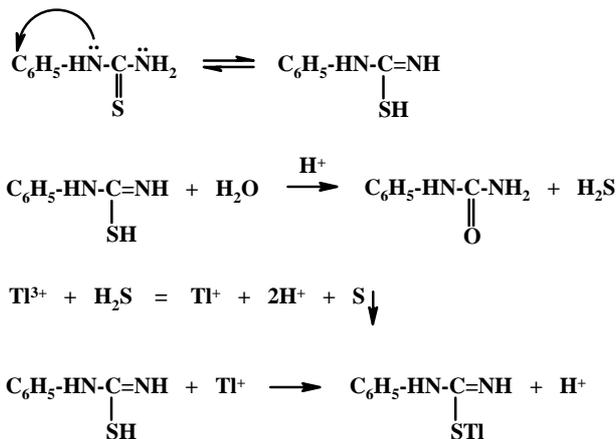


Рис. 4. Кривая амперометрического титрования $0,5 \text{ мл } 1 \cdot 10^{-1} \text{ M Tl}^{3+}$, $[\text{ФТМ}] = 1 \cdot 10^{-1} \text{ M}$; $E = +1,6 \text{ В}$.

Кривая титрования такого вида наблюдается в случае, когда электроактивность обусловлена продуктом химической реакции, в данном случае, окислением образовавшегося таллия(I) и избыточным количеством ФТМ.

Подчиняемость основному закону амперометрии соблюдается в интервале содержаний таллия $2,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ($0,004 \text{ мг/мл}$) – $6,6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ($1,349 \text{ мг/мл}$). Во всех случаях соотношение реагирующих компонентов $\text{Tl}^{3+} : \text{ФТМ} = 1 : 2$, что совпадает с данными потенциометрического титрования. Данное соотношение можно объяснить, учитывая окислительно-восстановительный характер взаимодействия и образование Tl^+ . По-видимому, из двух затраченных молекул ФТМ одна расходуется на восстановление Tl^{3+} до Tl^+ , а другая – на взаимодействие с

Tl⁺. Следовательно, реакцию взаимодействия Tl³⁺ с ФТМ можно представить следующими уравнениями:



Tl⁺ в серноокислом растворе окисляется при E = +1,4-1,6 В, что было положено в основу его амперометрического титрования с помощью ФТМ в анодной области. В этом случае перегиб на кривой титрования отмечается при мольном соотношении Tl⁺ : ФТМ = 1:1, что вполне согласуется с вышеприведенной схемой. Подчиняемость основному закону амперометрии соблюдается в интервале содержаний таллия 8,0 · 10⁻⁵ М (0,016 мг/мл) – 2,0 · 10⁻³ М (0,408 мг/мл). Погрешность определения находится в допустимых пределах (≤1,2% отн.) Таким образом, ФТМ можно применять как для определения Tl³⁺ (потенциометрическое и амперометрическое титрование), так и для определения Tl⁺ (амперометрическое титрование при E = +1,4 В).

ՖԵՆԻԼՔԻՆՈՒՄԻՉԱՆՅՈՒԹԻ ՀԵՏ ԹԱԼԻՈՒՄ(III)-Ի ԵՎ ԹԱԼԻՈՒՄ(I)-Ի ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՊՈՏԵՆՑԻԱԶԱՓԱԿԱՆ ԵՎ ԱՄՊԵՐԱԶԱՓԱԿԱՆ ՏԻՏՐՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐՈՎ

Հ. Հ. ՂԱՐԲԻՆՅԱՆ, Գ. Ն. ՇԱՊՈՇՆԻԿՈՎԱ և Հ. Գ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Պոտենցիաչափական և ամպերաչափական տիտրման եղանակներով ուսումնասիրվել է ծծմբաթթվական միջավայրում (1,0-5,0 Մ) ֆենիլքինոմիզանյութի (ՖՔՄ) հետ Tl³⁺-ի փոխազդեցությունը: Երկու եղանակներն էլ հաստատում են փոխազդող բաղադրիչների 1:2 մոլային հարաբերակցությունը: Ամպերաչափության հիմնական օրենքին ենթարկվելու տիրույթներն են՝ 4,0·10⁻⁵–1,67·10⁻³ М (E = +0,3 V) և 2,0·10⁻⁵ – 6,6·10⁻³ М (E = +1,6 V): Թալիում(I)-ը ՖՔՄ-ի հետ փոխազդում է 1:1 մոլային հարաբերակցությամբ: Դիֆուզիոն հոսանքի և թալիումի պարունակության միջև գծային կախումը դիտվում է 8,0·10⁻⁵–2,0·10⁻³ Մ կոնցենտրացիոն տիրույթում: Որոշման սխալը չի գերազանցում 1,2% հար.:

**STUDY OF THE INTERACTION OF THALLIUM(III)
AND THALLIUM(I) WITH PHENYLTHIOUREA AND THEIR DETERMINATION BY
POTENTIOMETRIC AND AMPEROMETRIC
TITRATION METHODS**

H. H. DARBINYAN, G. N. SHAPOSHNIKOVA and H. G. KHACHATRYAN

Yerevan State University
1 A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
Fax: (37410) 570663, E-mail: gold@ysu.am

The interaction between Tl^{3+} and phenylthiourea (PTU) in sulfuric acid medium (1,0-5,0 M) has been studied by potentiometric and amperometric titration methods. Both methods confirmed $Tl^{3+} : PTU = 1 : 2$ molar ratio between the acting components. This ratio may be explained by the redox nature of the interaction. The first of spent PTU molecules reduces Tl^{3+} to Tl^{+} and the second interacts with Tl^{+} formed in the first stage. The conformity to the amperometry main law at $E = +0,3 V$ and $E = +1,6 V$ was observed within $4,0 \cdot 10^{-5} - 1,67 \cdot 10^{-3} M$ (0,0168 – 1,0158 mg/ml) and $2,0 \cdot 10^{-5} - 6,6 \cdot 10^{-3} M$ (0,0168 – 0,042 mg/ml) concentration ranges correspondingly. The study of electrochemical behavior of Tl^{+} in sulfuric acid medium showed the possibility of its oxidation at $E = +1,4-1,6 V$ which was taken as a base of its amperometric titration in anodic range. Tl^{+} interacts with PTU in molar 1 : 1 ratio. The linear dependence between the diffusion current and thallium content was observed within $8,0 \cdot 10^{-5} - 2,0 \cdot 10^{-3} M$ concentration range. The determination inaccuracy does not exceed 1,2% relative. A scheme for interaction of Tl^{3+} and Tl^{+} with PTU has been suggested.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сонгина О.А., Войлошникова А.П., Козловский М.Т. // Известия АН Каз.ССР, серия «Химия», 1949, №3, с. 81.
- [2] Сонгина О.А., Захаров В.А. Амперометрическое титрование. М., Химия, 1979, с. 265.
- [3] Берка А., Вулгерин Я., Зыка Я. Новые редокс методы в аналитической химии. М., Химия, 1968, с. 176.
- [4] Овсепян Е.Н., Шапошникова Г.Н. // Ученые записки ЕГУ, 1981, №2, с. 90.
- [5] Овсепян Е.Н., Шапошникова Г.Н., Каграманян Э.С. // Химия и химическая технология, вып. 5, Ереван, ЕГУ, 1989, с. 111.
- [6] Хачатрян А.Г., Арцруни В.Ж., Геокчян Н.О., Микаелян Дж.А. // ЖАХ, 2001, т. 56, №4, с. 417.
- [7] Микаелян Д.А., Арцруни В.Ж., Геокчян Н.О., Хачатрян А.Г. // ЖАХ, 1996, т. 51, № 9, с. 931.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.97: 542.91+547.254.6

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОТИОФЕНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ
(S)- α -АЛАНИНА

А. С. САГИЯН^а, Е. И. АКОПЯН^а, А. В. ГЕОЛЧАНЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а,
Е. Г. ПАРОНИКЯН^б, А. С. НОРАВЯН^б и Г. А. ПАНОСЯН^б

^а Научно-исследовательский институт биотехнологии
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^б Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: paronikyan@mail.ru

Поступило 10 V 2010

Осуществлен энантиоселективный синтез новых гетероциклически замещенных аналогов (S)- α -аланина, содержащих замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале, посредством асимметрического C-алкилирования глицина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)аминобензофеноном соответствующими 3'-замещенными 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоилметилхлоридами.

В результате разработаны методы асимметрического синтеза (S)-2-амино-2-(3'-карбамоил)-, (S)-2-амино-2-(3'-циано)-, (S)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовых кислот с асимметрическим наведением (de) > 84%.

Табл. 1, библи. ссылок 14.

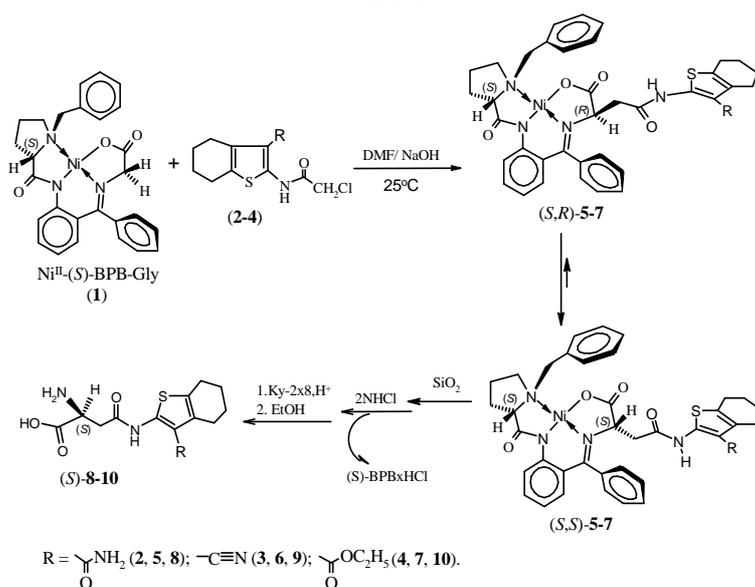
В ряду оптически активных соединений, обладающих физиологической активностью, особое место занимают α -аминокислоты, которые широко используются в пищевой промышленности, животноводстве и птицеводстве, медицине и фармакологии и других областях науки и техники [1-4]. В последнее время внимание исследователей все больше привлекают небелковые α -аминокислоты, которые не обнаруживаются в белковой цепи, не имеют собст-

венного транспортного РНК и кодового триплета и не появляются среди белковых аминокислот в процессе посттрансляционных модификаций [5]. Особенно востребованы гетероциклически замещенные небелковые α -аминокислоты, которые чужеродны для организма как по структуре, так и по природе гетероатомов. Количество описанных в литературе гетероциклически замещенных аминокислот очень ограничено [6,7].

Опубликовано много работ, посвященных энантиоселективному синтезу \square - и \square -замещенных α -аминокислот, основанных на повышенной реакционной способности аминокислотных фрагментов плоско-квадратных комплексов иона Ni^{II} их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(*N*¹-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB). С применением этих комплексов были синтезированы также (-гетероциклически замещенные аналоги (*S*)-(α -аланина, содержащие в боковом радикале остатки замещенных 1,2,4-триазолов с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими фрагментами в положениях 3 и 4 триазольного цикла [8-10].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового класса гетероциклически замещенных аналогов (*S*)- α -аланина, содержащих замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале. Для этого осуществлялось асимметрическое C-алкилирование глицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB [Ni^{II} -(*S*)-BPB-Gly (**1**)] соответствующими гетероциклическими алкилгалоидами (3-карбамоил-, 3-циано-, и 3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоилметилхлоридами (схема).

Схема



Конденсацию гетероциклических алкилгалогенидов **2-4** с комплексом **1** проводили в ДМФА добавлением свежемельченного NaOH в атмосфере аргона. В результате алкилирования образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерных комплексов гетероциклически замещенных аналогов аланина **5-7** с избытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)] по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов алкилирования **5-7** (примерно через 15-30 мин). Основные диастереоизомеры (*S,S*)-**5-7** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20(30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация (-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм (Na-линия). Ранее было показано, что аналогично построенные комплексы (*S*)-(-аминокислот при длине волны 589 нм имеют положительный знак вращения, а (*R*)-(-аминокислот (отрицательный [11,12]. Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереоизомеров комплексов **5-7** с меньшим значением R_f на SiO₂ свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **5-7** было определено методом ЯМР ¹H спектрометрического анализа смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензилпропилового остатка в интервале 2,55-4,40 м.д. Результаты приведены в таблице. Разложение диастереомерно чистых комплексов (*S,S*)-**5**, **6** и **7** в CH₃OH действием 2N HCl и выделение из гидролизатов целевых оптически активных аминокислот проводили по стандартной методике [8-13] с применением катионообменных смол Ку-2х8 или Dowex 50х8. Целевые аминокислоты: (*S*)-2-амино-2-(3'-карбамоил)- (**8**), (*S*)-2-амино-2-(3'-циано)- (**9**) и (*S*)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовые кислоты (**10**), кристаллизовывали из водно-спиртовых растворов.

Необходимо отметить, что в связи с исключительно низкой растворимостью синтезированных новых гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-α-аланина с содержанием тетрагидробензотиофеновых остатков в водной среде при pH 5-6 до ионообменной деминерализации аминокислот, их основная часть была выделена осаждением непосредственно из гидролизатов. Оставшуюся часть аминокислоты выделяют из маточного раствора стандартным ионообменным методом [8-12]. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-ВРВ регенерируется в виде гидрохлорида с количественным химическим выходом (потери механические) и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать многократно без дополнительной регенерации.

Результаты С-алкилирования комплекса 1 гетероциклически замещенными алкилгалогенидами 2-4 в среде ДМФ/NaOH при комнатной температуре

Алкилирующий агент	Соотношение, % [*]		Время, <i>мин</i>	Химический выход, % ^{**}
	(<i>S,S</i>)	(<i>S,R</i>)	20-25°C	
3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-хлорметилкарбамоил (2)	94,6	3,4	30	92
3-циано - 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-хлорметилкарбамоил (3)	93,2	6,8	30	84
3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-хлорметилкарбамоил (4)	92,4	7,6	15	95

^{*} - Соотношение диастереоизомеров приведено на основании данных ЯМР ¹H.

^{**} - Общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

Структура синтезированных новых гетероциклически замещенных аминокислот **8-10** установлена физико-химическими методами анализа. Энантиомерную чистоту выделенных аминокислот **8-10** не удалось определить методом хирального ВЭЖХ и ГЖХ анализов, однако, исходя из данных ЯМР ¹H и поляриметрических измерений диастереомерно чистых комплексов (*S,S*)-**5-7** и выделенных аминокислот **8-10**, можно предполагать о высокой энантиомерной чистоте синтезированных новых гетероциклически замещенных аналогов аланина (в условиях разложения комплексов и выделения целевых аминокислот исключается элимеризация аминокислоты).

Таким образом, разработаны методы получения нового класса гетероциклически замещенных аналогов (*S*)- α -аланина, содержащих различные замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале, а именно, (*S*)-2-амино-2-(3'-карбамоил)- **(8)**, (*S*)-2-амино-2-(3'-циано)- **(9)** и (*S*)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовые кислоты **(10)**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), оптическое вращение $[(\alpha)_{\text{D}}^{20}]$ измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341".

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-BPB-Gly}$ (**1**) был синтезирован согласно методике [13], а гетероциклические электрофилы **2**, **3** и **4** (в Институте тонкой органической химии НАН РА по методике [14]).

Общая методика алкилирования комплекса 1. При перемешивании к 10 г (20.08 ммоль) комплекса **1** в 50 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 2.41 г NaOH (60.24 ммоль) и 6 г (22.09 ммоль) электрофила **2** [или 5.6 г (22.09 ммоль) **3**, или 6.7 г (22.09 ммоль) **4**]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15-30 мин. За ходом реакции алкилирования следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , разбавляли водой и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3(50 мл)). Хлороформный раствор концентрировали под вакуумом. Основные диастереоизомерные комплексы **5-7** выделяли методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20(30 см, $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1)], соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **5-7** определяли методом ЯМР ^1H .

Комплекс 5. Выход 92 % (13.55 г, 0.0185 моля), т.пл. 210-212°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1626.0^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: С 62.10; Н 5.00; N 9.50; O 10.80. $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5\text{SNi}$. Вычислено, %: С 62.14; Н 5.08; N 9.54; O 10.89. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, (, м.д., Гц): 1.78-1.94 (м, 4H, β, β' - CH_2 , C_6H_8); 1.87 (м, 1H, γ -H, Pro); 2.12 (д.д.д., 1H, $^1\text{J} = 10.9$, $^2\text{J} = 9.5$, $^3\text{J} = 6.9$, δ -H, Pro); 2.29 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 15.1$, $^2\text{J} = 6.5$, CH_2CH); 2.36 (м, 1H, β -H Pro); 2.61 (м, 1H, β -H Pro); 2.69 (м, 4H, α, α' - CH_2 , C_6H_8); 2.88 (м, д.д., 1H, $^1\text{J} = 15.1$, $^2\text{J} = 2.9$, CH_2CH); 3.34 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 10.0$, $^2\text{J} = 7.4$, α -H Pro); 3.46 (м, 1H, γ -H, Pro); 3.73 (д.д.д., 1H, $^1\text{J} = 10.9$, $^2\text{J} = 6.6$, $^3\text{J} = 3.6$, δ -H, Pro); 3.56 (д, 1H, J = 12.6, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.21 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 6.5$, $^2\text{J} = 2.9$, CH_2CH); 4.38 (д, 1H, J=12.6, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 5.66 (br., 2H, NH_2); 6.60 (м, 1H, 3-H, C_6H_4); 6.62 (м, 1H, 4-H, C_6H_4); 7.09 (д.д.д., 1H, $^1\text{J} = 8.5$, $^2\text{J} = 5.2$, $^3\text{J} = 3.5$, 5-H, C_6H_4); 7.15-7.22 (м, 2H); 7.30 (м, 1H); 7.33 (м, 2H, 3,5-H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.51-7.57 (м, 3H), 8.04 (м, 2H, 2,6-H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.16 (д, 1H, J = 8.7, 6-H, C_6H_4); 11.90 (с, 1H, NH).

Комплекс 6. Выход 84% (12.07 г, 0.0169 моля), т.пл. 130-132°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1385.83^\circ$ (с 0.11, MeOH). Найдено, %: С 63.60; Н 4.90; N 9.70; O 8.90. $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_5\text{SNi}$. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.92; N 9.77; O 8.93. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.76-1.88 (м, 4H, β, β' - CH_2 , C_6H_8); 2.00-2.12 (м, 2H, γ, δ -H, Pro); 2.47 (м, 1H, β -H Pro); 2.54-2.64 (м, 4H, α, α' - CH_2 , C_6H_8); 2.81 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 15.9$, $^2\text{J} = 3.1$, CH_2CH); 2.86 (м, 1H, β -H Pro); 3.01 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 15.9$, $^2\text{J} = 8.1$, CH_2CH); 3.42 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 10.5$, $^2\text{J} = 6.3$, α -H, Pro); 3.50-3.64 (м, 2H, γ, δ -H, Pro); 3.55 (д, 1H, J = 12.7, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.25 (д.д., 1H, $^1\text{J} = 8.1$, $^2\text{J} = 3.1$, CH_2CH); 4.29 (д, 1H, J = 12.7, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 6.62 (м, 1H, 3-H, C_6H_4); 6.64 (м, 1H, 4-H, C_6H_4); 7.00 (м, 1H); 7.14 (д.д.д., 1H, $^1\text{J} = 8.5$, $^2\text{J} = 5.4$, $^3\text{J} = 3.3$, 5-H, C_6H_4); 7.19 (м, 1H); 7.28 (м, 1H); 7.36 (м, 2H, 3,5-H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.41-7.53 (м, 3H), 8.05 (м, 2H, 2,6-H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.24 (д, 1H, J = 8.7, 6-H, C_6H_4); 10.57 (br., 1H, NH).

Комплекс 7. Выход 95% (14.55 г, 0.0191 моля), т.пл. 110-112°C. $[\alpha]_D^{20} = +1573.64^\circ$ (с 0.12, MeOH). Найдено, %: С 62.90; Н 5.20; N 7.30; О 12.50. $C_{40}H_{40}O_6N_4SNi$. Вычислено, %: С 62.92; Н 5.28; N 7.34; О 12.57. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.35 (т, 3H, $J = 7.1$, CH_3); 1.74-1.85 (м, 4H, β, β' - CH_2 , C_6H_8); 1.93 (м, 1H, H-Pro); 2.11 (д.д.д., 1H, $^1J = 10.9$, $^2J = 9.9$, $^3J = 7.1$, δ -H, Pro); 2.31 (д.д., 1H, $^1J = 15.4$, $^2J = 6.4$, $\underline{CH_2CH}$); 2.43 (м, 1H, H-Pro); 2.68 (м, 2H) и 2.75 (м, 2H, α, α' - CH_2 , C_6H_8); 2.87 (м, 1H, H-Pro); 2.91 (д.д., 1H, $^1J = 15.4$, $^2J = 3.0$ $\underline{CH_2CH}$); 3.35 (д.д., 1H, $^1J = 9.9$, $^2J = 7.3$, α -H, Pro); 3.54 (м, 1H, H-Pro); 3.62 (д, 1H, $J = 12.7$, CH_2 -Ph); 3.72 (д.д.д., 1H, $^1J = 10.9$, $^2J = 6.9$, $^3J = 3.3$, δ -H, Pro); 4.19-4.29 (м, 3H, OCH_2 и $CH_2\underline{CH}$); 4.42 (д, 1H, $J = 12.7$, CH_2 -Ph); H-ароматический; 6.61 (м, 2H, 3,4-H, C_6H_4); 7.06-7.4 (м, 2H); 7.20 (м, 1H); 7.35 (м, 2H, 3,5-H, $CH_2\underline{C_6H_5}$); 7.50-7.58 (м, 3H); 8.04 (м, 2H, 2,6-H, $CH_2C_6H_5$); 8.25 (д, 1H, $J = 8.6$, 6-H, C_6H_4).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Целевые аминокислоты **8-10** были выделены из диастереомерно чистых комплексов по следующей методике.

Сухой остаток комплекса (*S,S*)-**5** (или **6**, или **7**) растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл 2N раствора HCl , нагретого до 50°C. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и отфильтровывали исходный хиральный реагент (*S*)-BPB в виде гидрохлорида. Для отделения остатков (*S*)-BPB водный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2x10 мл). Далее водную фракцию концентрировали под вакуумом, при этом основная часть синтезированных гетероциклически замещенных аминокислот **8-10** выпадает в осадок при pH 5-6. После отделения кристаллов маточные растворы пропускали через ионообменную колонку с катионитом Ку-2x8 в H^+ -форме, аминокислоту элюировали 7% водным раствором NH_4OH . Аммиачные элюаты концентрировали под вакуумом и кристаллизовали целевые аминокислоты из водно-спиртового раствора (3:7). Получено 4.5 г (14.46 ммоль) (*S*)- β -[2-амино-2-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**8**), 4.3 г (14.66 ммоль) (*S*)- β -[2-амино-2-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**6**) и 4.78 г (14.06 ммоль) (*S*)- β -[2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**7**).

Аминокислота 8. Выход 72% (4.5 г, 0.0145 моля), т.пл. 280-282°C. $[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ$ (с 0.25, $H_2O:C_2H_5OH:NH_4OH = 3:6:1$). Найдено, %: С 51.60; Н 5.80; N 12.80. $C_{14}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 51.69; Н 5.84; N 12.90. Спектр ЯМР 1H ($DMSO/CF_3COOD$, δ , м.д., Гц): 1.66-1.79 (м, 4H, 1,2 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8); 2.56-2.69 (м, 5H, 3,4($\underline{CH_2}$) C_6H_8 , β - $\underline{H}CH_2$); 2.98 (д.д., 1H, β - $\underline{H}CH_2$, $^1J = 16.1$, $^2J = 5.1$); 3.55 (д.д., 1H, β - $\underline{H}CH$, $^1J = 7.4$, $^2J = 5.1$).

Аминокислота 9. Выход 73% (4.3 г, 0.0147 моля), т.пл. 258-260°C. $[\alpha]_D^{20} = -12.15^\circ$ (с 0.395, $H_2O:C_2H_5OH:NH_4OH = 2:2:1$). Найдено, %: С 53.10; Н 5.10; N 14.30. $C_{13}H_{15}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 53.24; Н 5.12; N 14.33. Спектр ЯМР 1H ($DMSO/CF_3COOD$, δ , м.д., Гц): 1.75 (м, 4H, 1,2 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8); 2.51 (м, 2H, и 2.58 (м, 2H) 3,4 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8); 2.83 (д.д., 1H, $^1J = 16.5$, $^2J = 4.7$); 3.12 (д.д., 1H, $^1J = 16.5$, $^2J = 6.5$, β - $\underline{H}CH_2$); 3.91 (д.д., 1H, $^1J = 6.5$, $^2J = 4.7$, α - $\underline{H}CH$); 7.23 (br., 2H) и 9.17 (br., 2H, NH, NH_2 , OH).

Аминокислота 10. Выход 70% (4.8 г, 0.0141 моля), т.пл. 298-300°C. $[\alpha]_D^{20} = -54.29^\circ$ (с 0.035, H₂O: C₂H₅OH:NH₄OH= 2:2:1). Найдено, %: С 52.90; Н 5.80; N 8.10. C₁₅H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 52.94; Н 5.88; N 8.24. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.29 (т, 3H, J = 7.1, CH₃); 1.70 (м, 4H, 1,2 (CH₂) C₆H₈); 2.58 (м, 2H, и 2.69 (м, 2H) 3,4 (CH₂) C₆H₈); 3.15 (д, 2H, J = 5.4, □-H-CH₂); 4.27 (с, 2H, J = 7.1, OCH₂); 4.30 (т, 1H, J = 5.4, β-H-CH).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTS A-1677).

(S)-(-ԱԼԱՆԻՆԻ 4,5,6,7-ՏԵՏՐԱՀԻՂՐՈՐԲԵՆՁՈՒԹՅԵՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱՕԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԷՆԱՆԹԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

**Ա. Ս. ՍԱՂԻՑԱՆ, Հ. Ի. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱՐԱՑԱՆ,
Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Մինթեզվել են էնանթիոմերապես մաքուր (S)-α-ալանինի նոր՝ 4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոթիոֆեն տեղակալիչ պարունակող, հետերոցիկլիկ ածանցյալներ:

Մինթեզն իրականացվել է Ni^{II}-իոնի, գլիցինի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ) ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի հետ Շիֆի հիմքով առաջացրած կոմպլեքսի գլիցինի մնացորդին 3-կարբամոլիլ-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ, 3-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ կամ 3-էթոքսիկարբոնիլ-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ ակլիլալոզենիդների ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների խառնուրդների հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել են օպտիկապես ակտիվ նպատակային ամինաթթուները: C-ակլիլման էլեկտրոֆիլ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցել է 84%-ը:

**THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW -4,5,6,7-
TETRAHYDROBENZOTHIOPHEN SUBSTITUTED DERIVATIVES
OF (S)- α -ALANINE**

**A. S. SAGHIYAN^a, H. I. HAKOBYAN^a, A. V. GEOLCHANYAN^a, S. A. DADAYAN^a,
E. G. PARONIKYAN^b, A. S. NORAVYAN^b and H. A. PANOSYAN^b**

^aScientific Reserch Institute of Biotechnology
14 Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^bA. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26 Azatutyanyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E- mail: paronikyan@mail.ru

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}- complex of Schiff base of glycine with modified chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone by 3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl, 3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl and 3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of initial complexes resulted in formation of a mixture of (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereoisomer complexes with high excess of (*S,S*)- diastereoisomer containing amino acid of (*S*)-absolute configuration. The ratio of (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereoisomers of alkylation products was determined by the method of chiral ¹H NMR. Stereoselectivity of electrophilic reactions of C-alkylation exceeded 84%.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2*N* HCl target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions.

Thus (*S*)- β -[2-amino-2-(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine, (*S*)- β -[2-amino-2-(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine and (*S*)- β -[2-amino-2-(3'-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine of (*S*)-absolute configuration were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Садовникова М. С., Беликов В. М. // Успехи химии, 1977, №47, с. 357.
- [2] Сафонова Е. Н., Беликов В. М. // Russian Chemical Reviews, 1974, v. 43, №9, p. 745.
- [3] Strube M., Hovbach R., Jeschkeit H., Hoffman S. // Halle- Wittenberg. Math.-Naturwiss. R., 1985, Bd. 34, №5, p. 17.
- [4] Sadovnikova M. S., Belikov V. M. // Russian Chemical Reviews, 1978, v. 47, №2, p. 199.
- [5] Wagner I., Musso H. // Angew., Chem. Int. Ed. Engl., 1983, v. 22, p. 816.
- [6] Сагиян А.С., Симонян А.М., Акопян К.В., Товмасын А.Г., Геолчаниян А.В., Кочикян Т.В. // Хим. ж. Армении, 2009, т.62, № 3-4, с. 362.
- [7] Lambardine J. B., Coulter A. W., Talalay P. // Mol Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.
- [8] Сагиян А.С., Геолчаниян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконов Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №4, с. 84.

- [9] Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Тараров В.И., Малеев В.И., Белокопъ Ю.Н. // Изв. РАН., сер. хим., 2004, №4, с. 894.
- [10] Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Григорян А.А., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белокопъ Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №1-2, с. 85.
- [11] Belokon' Yu.N., Saghayan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [12] Saghayan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1990, №1, p. 2301.
- [13] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Sevel'eva T.F., Ryzhov M.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [14] Гевальд К. // ХГС, 1976, №10, с. 1299.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանրեւ 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547. 833. 7.

**СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА N-(1-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛПРОПИЛ)- β -
АЛАНИНА И ЕГО НЕКОТОРЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

А. П. МИКАЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им.А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (28-83-37) E-mail: anush27@ mail.ru

Поступило 31 III 2010

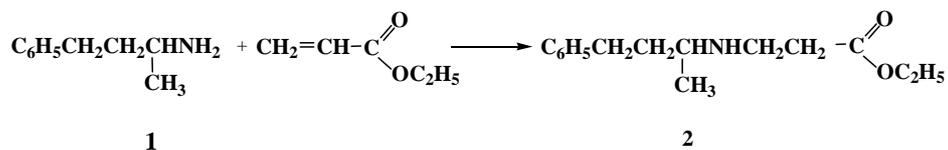
С целью получения N-замещенных производных этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина конденсацией этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина с ароматическими оксиранами в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств воды, а также с ацетилхлоридом и акрилонитрилом в бензоле получены соответствующие соединения.

Библ. ссылок 9.

В литературе имеются данные о том, что производные N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина обладают широким спектром биологической активности, а именно, сложные эфиры N-замещенного β -аланина оказывают выраженное действие на центральную нервную систему. Помимо этого, они обладают также антигипертензивной и противоопухолевой активностью [1-5]. Известно также, что в качестве ингибитора ангиотензин-превращающего фермента очень часто используют производные аминокислот с разными фармакофорными группами, в частности, нитрильной и арилалкильной. Данное сообщение является продолжением наших исследований по поиску активных соединений среди N-замещенных производных (1-метил-3-фенилпропил)амин [6].

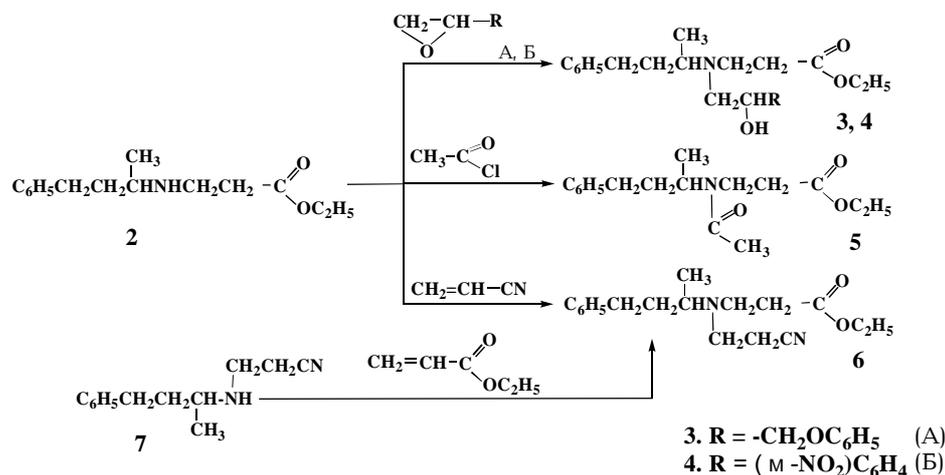
Целью работы является синтез N-замещенных производных этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина.

В качестве исходного вещества выбран этиловый эфир N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (**2**), полученный взаимодействием эквимольным количеством (1-метил-3-фенилпропил)амин (**1**) и этилакрилата в бензоле по следующей схеме:



Полученный аминоэфир **2** введен во взаимодействие с 3-фенокси-1,2-эпоксипропаном (**A**) и окисью *m*-нитростирола (**B**) в кипящем изопропиловом спирте, в присутствии каталитических количеств воды [7-9]. Для обеспечения полного раскрытия эпоксидного кольца оксираны взяты в двухкратном избытке. Выходы соединений **3** и **4** составляют 65 и 88%, соответственно.

Конденсацией аминоэфира **2** с ацетилхлоридом получено N-ацильное производное **5**, а с акрилонитрилом – соединение **6**, идентичное с соединением, полученным взаимодействием этилакрилата с 3-[(1-метил-3-фенилпропил)амино]пропионитрилом **7**, описанным ранее [6].



Исследование ЯМР¹H спектров полученных соединений показало, что наряду с сигналом сложноэфирной группы обнаруживается сигнал протона карбоксильной группы, т. е. имеет место частичное омыление сложноэфирной группы. Чтобы избавиться от следов кислоты, конечные соединения были обработаны слабым раствором бикарбоната натрия.

Чистота и строение синтезированных соединений контролировались хроматографически и спектроскопически. Исследование ИК-спектров показало, что в спектре соединения **2** присутствуют полосы поглощения сложноэфирной и аминной групп в об-

ластях 1720 и 3220 $см^{-1}$, соответственно, и в соединениях **3** и **4** они отсутствуют, и обнаруживается полоса поглощения О-Н-группы в области 3110 $см^{-1}$, соответственно.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H – на "Вариан Т-60" с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт – тетраметилсилан. ТСХ проведена на силуфоле марки "UV-254" в системе бензол–ацетон, 4:1. Проявитель – пары йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Voetius".

Синтез этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (2). Смесь 44.7 г (0.3 моля) (1-метил-3-фенилпропил)амин (1) и 30.0 г (0.3 моля) этилакрилата в 300 мл бензола держат 48 ч при комнатной температуре. После этого делается хроматографический контроль реакционной смеси на силуфолу. Смесь промывают водой, бензол отгоняют и перегоняют в вакууме. Выход соединения **2** 35.1 г (46.9 %), т.кип. 155-158 °С/2 мм, R_f 0.72. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1600 (C=C, аром.); 1725 (сложн. эфир); 3200 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (д, 3H, CH_3CH , $J = 6.50$); 1.23 (т, 3H, $COCH_2CH_3$, $J = 7.0$); 1.53-1.78 (м, 4H, $PhCH_2CH_2$); 2.43 (т, 2H, $CH_2COOC_2H_5$, $J = 6.50$); 2.68-2.91 (м, 4H, CH_3CH , NH, $NHCH_2CH_2$); 4.11 (к, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$); 7.1-7.2 (м, 5H, Ar).

Синтез гидрохлорида этилового эфира N-(2-гидрокси-3-феноксипропил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (3). Смесь 2.49 г (0.01 моля) соединения **2**, 3.0 г (0.02 моля) оксирана **A** в 50 мл изопропилового спирта и 1 мл воды кипятят с обратным холодильником 12 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют бензол и снова отгоняют для избавления от следов воды. Остаток растворяют в абс. эфире и под действием эфирного раствора HCl переводят в гидрохлорид, который перекристаллизовывают из ацетона. Выход соединения **3** 2.6 г (65.1 %), т.пл. 127-128 °С (из ацетона), R_f 0.75. Найдено, %: N 3.60; Cl 8.41. $C_{24}H_{34}ClNO_4$. Вычислено, %: N 3.21; Cl 8.13. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1595-1605 (C=C, аром.); 1720 (сложн. эфир); 3300 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (д, 3H, CH_3CHN , $J = 6.8$); 1.22 (т, 3H, CH_3CH_2O , $J = 7.0$); 2.23-2.38 (м, 2H, NCH_2CH_2COO); 2.39-2.64 (м, 2H, NCH_2CH_2COO); 2.40-2.80 (м, 4H, $PhCH_2CH_2$); 2.60-2.70 (м, 2H, NCH_2CHON); 3.15-3.55 (м, 1H, $CHON$); 3.62-3.70 (м, 1H, CH_3CH); 3.65 (уш. с, 1H, OH); 3.86 (д, OCH_2CHON , $J = 7.0$); 4.06 (к, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.0$); 6.59-7.46 (м, 10H, Ar).

Гидрохлорид этилового эфира N-[2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (4) получен аналогично **3** из 0.011 моля соединения **2** и 0.022 моля оксирана **B**. Выход соединения **4** 3.9 г (85.7%), т.пл. 165-166 °С (из ацетона), R_f 0.50. Найдено, %: N 5.98; Cl 7.53. $C_{23}H_{31}ClN_2O_5$. Вычислено, %: N 6.21; Cl 7.86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.96 (д, 3H, CH_3CH , $J = 7.0$); 1.22 (т, 2H, $COOCH_2$, $J = 7.0$); 2.25-2.79 (м, 10H, $PhCH_2CH_2$, $CH_2NCH_2CH_2$); 3.05 (уш. с, 1H, $CHCH_3$); 3.95 (уш. с, 1H, $CHON$); 4.05-4.09 (к, 2H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$); 4.62-4.65 (м, 1H, $CHON$); 7.14-7.96 (м, 10H, Ar).

Синтез этилового эфира N-ацетил-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (5). К смеси 4.98 г (0.02 моля) соединения **2** в 100 мл бензола и 2.85 мл (0.04 моля) пиридина при перемешивании по каплям добавляют ацетилхлорид. Смесь продолжают перемешивать 12 ч без нагревания. После окончания реакции смесь отфильтровывают, фильтрат промывают водой, отгоняют досуха. Выход соединения **5** 4.7 г (81.0%), т.пл. 131-133 °С (из ацетона), R_f 0.70. Найдено, %: С 69.80; Н 8.32; N 5.41. C₁₇H₂₅NO₃. Вычислено, %: С 70.07; Н 8.64; N 4.80. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590-1605 (C=C, аром.); 1640 (C=O, амидн.); 1720 (сложн. эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.22 (т, 3H, OCH₂CH₃, J = 7.0); 1.37 (д, 3H, CHCH₃, J = 6.5); 1.70-2.20 (м, 4H, PhCH₂CH₂); 2.58 (т, 2H, CH₂CH₂COO, J = 6.8); 3.41 (т, 2H, NCH₂CH₂, J = 6.8); 3.68 (с, 3H, COCH₃); 3.74-4.15 (м, 1H, CHCH₃); 4.11 (к, 2H, OCH₂CH₃, J = 7.0); 7.03-7.42 (м, 5H, Ar).

Гидрохлорид этилового эфира N-(2-цианозтил)-N-(1-метил-3-фенилпропил)-β-аланина (6). Смесь 4.98 г (0.02 моля) соединения **2** и 1.06 г (0.02 моля) акрилонитрила в 50 мл бензола кипятят с обратным холодильником 12 ч. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абс. эфире и под действием эфирного раствора HCl переводят в гидрохлорид. Выход соединения **6** 3.0 г (49.6%), т.пл. 128-130 °С (из ацетона), R_f 0.70. Найдено, %: N 7.97; Cl 10.2. C₁₈H₂₇ClN₂O₂. Вычислено, %: N 8.26; Cl 10.46. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.98 (д, 3H, CH₃CH, J = 7.0); 1.22 (т, 3H, CH₃CH₂O, J = 7.0); 2.17-2.25 (м, 6H, PhCH₂CH₂, NCH₂CH₂CO); 2.28-3.07 (м, 6H, NCH₂CH₂CN, NCH₂CH₂CO); 3.28-3.38 (м, 1H, CHCH₃); 4.06 (к, 2H, COCH₂CH₃); 7.14-7.28 (м, 5H, Ar).

N-(1-ՄԵԹԻԼ-3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻԼ)-β-ԱԼԱՆԻՆԻ ԷԹԻԼԷՍԹԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԻ ՔԱՆԻ N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Հ. Պ. ՄԻՔԱՅԵԼՅԱՆ

Արոմատիկ օրսիրանների հետ իզոպրոպիլ սպիրտի միջավայրում կատալիտիկ քանակությամբ ջրի առկայությամբ N-(1-մեթիլ-3-ֆենիլպրոպիլ)-β-ալանինի, ինչպես նաև ագետիլքլորիդի և ակրիլոնիտրիլի հետ բենզոլի միջավայրում նրա կոնդենսացմամբ ստացվել են համապատասխան N-տեղակալված ածանցյալներ: Ուսումնասիրված է էլանյութերի քանակական հարաբերության ազդեցությունը օրսիրանային օղակի լրիվ ճեղքման վրա:

SYNTHESIS OF AN ETHYL ETHER N-(1-METHYL-3-PHENYLPROPYL)- β -ALANIN AND ITS SOME N-SUBSTITUTED DERIVATIVES

H. P. MIQAELYAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyun Str., 0014, Yerevan, Armenia
Fax: (28-83-37) E-mail: anush_27@mail.ru

By condensation of N-(1-methyl-3-phenylpropyl)- β -alanine with aromatic oxiranes in isopropyl alcohol in the presence of catalytic amounts of water, as well as with acetyl chloride and acrylonitrile in benzene were obtained corresponding N-substituted derivatives. The effect of the proportion of starting materials on full disclosure of the oxirane ring has been studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркарян Э.А., Айрапетян Г.К. / А. С. СССР № 731715 // Б.И. 1980, №48.
- [2] Прошин К.Т., Давидянц С.Б., Буриченко В.К. // ДАН Тадж. ССР, 1964, т. 7, №2, с. 22.
- [3] Сагиян А.С., Петросян С.Г., Дадаян А.С., Джамгарян С.М., Дадаян С.А. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №3-4, с. 407.
- [4] Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Саргсян Т.О., Геолчянян А.В., Кочикян В.Т., Паносян Г.А., Хрусталева В.Н., Малеев В.И. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 61, №1-2, с. 117.
- [5] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е. // Известия АН ЛССР, 1985, т. 3, с. 259.
- [6] Микаелян А.П. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №2, с. 257.
- [7] Бархударян М.Р., Варганян А.А., Норавян О.С., Авакян О.М. // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, №10, с. 703.
- [8] Айрапетян Г.К., Аветисян А.С., Маркарян Э.А., Алексанян Р.А., Погосян А.В. // Арм. хим. ж., 1984, т. 34, №8, с. 533.
- [9] Айрапетян Г.К., Арустамян Ж.С., Норавян О.С., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1987, т. 40, №1, с. 40.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանրեւ 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.69+547.435

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГИДРОХЛОРИДОВ 3-(3-БРОМ-4-
МЕТОКСИФЕНИЛ)-1-МОРФОЛИН-4-ИЛ-2-ФЕНИЛАЛКАН-3-ОЛОВ**

Г. А. ГЕВОРГЯН¹, Н. К. ГАСПАРЯН¹, О. А. ПАПОЯН¹,
А. Е. ТУМАДЖЯН¹ и Г. А. ПАНОСЯН²

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: gyulgev@gmail.com

²Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 15 IV 2010

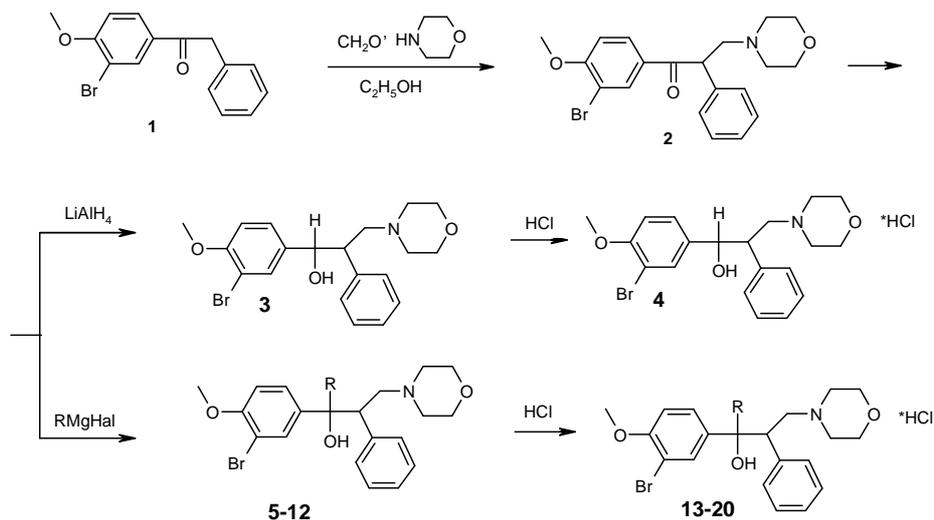
Аминометилированием 1-(3-бром-4-метоксифенил)-2-фенилэтанона с параформальдегидом и морфолином осуществлен синтез 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-она. Восстановлением последнего алюмогидридом лития получен 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-ол, а взаимодействием с реактивами Гриньяра – 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олы. Обсуждены данные исследований их противовоспалительных свойств.

Библ. ссылок 5.

Аминоспирты и продукты их замещения по гидроксильным и аминогруппам обладают широким спектром биологического действия. Среди них имеются многочисленные лекарственные средства – антигистаминные, ноотропные препараты, нейролептики, противопаркинсонические препараты, холиномиметики и симпатомиметики, холиноблокаторы и ганглиоблокаторы, адреналин и адреномиметики, β -адреностимуляторы и β -адреноблокаторы, местные анестетики, антибиотики (линкомицин, левомицетин) и многие другие [1,4,5].

В продолжение предыдущих исследований в настоящей работе синтезирован новый ряд морфолинопропанолов. Исходным соединением для синтеза последних послужил

1-(3-бром-4-метоксифенил)-2-фенилэтанон (**1**), который реакцией аминотетирования с параформальдегидом и морфолином в среде этанола переведен в 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-он (**2**). Восстановлением соединения **2** алюмогидридом лития получен 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-ол (**3**), а взаимодействием с реактивами Гриньяра – новый ряд 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов (**5-12**). С целью изучения биологических свойств полученные соединения переведены в гидрохлориды **4, 13-20**.



5, 13: R= C_2H_5 ; **6, 14:** R= C_3H_7 ; **7, 15:** R= изо- C_3H_7 ; **8, 16:** R= C_4H_9 ; **9, 17:** R= изо- C_4H_9 ; **10, 18:** R= изо- C_5H_{11} ; **11, 19:** R= C_6H_5 ; **12, 20:** R= 2-анизил.

Строение синтезированных соединений **2-20** подтверждено данными ЯМР ^1H и ИК-спектров.

Исследованы противовоспалительное (острое и хроническое), анальгетическое, жаропонижающее свойства соединений **2, 4, 13-20** на моделях каррагенинового отека "Pellet-гранулема" и дрожевой лихорадки [3]. Действие исследуемых веществ, вводимых перорально в дозах 5 и 25 мг/кг , сравнивали с противовоспалительной активностью известных препаратов вольтарена (10 мг/кг) и индометацина (3 мг/кг). Установлено, что при остром воспалении все соединения не обладают противовоспалительной и анальгетической активностью, кроме соединения **2**, которое только в дозе 25 мг/кг угнетает отек лапки на 41 % ($\rho < 0.05$).

При хроническом воспалении соединения **4** и **19** проявляли способность подавлять развитие фиброзно-грануляционной ткани на 53.4 и 43.4 % ($\rho < 0.05$), соответственно. Вышеуказанные соединения при дрожевой лихорадке жаропонижающими свойствами не обладали.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Specord IR 75”, спектры ЯМР ^1H – на „Mercury VX-300” с резонансной частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”. Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе бутанол – этанол – уксусная кислота – вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

1-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-фенилэтанон (1) получают по методике [2]. **Синтез 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-она (2)**. Смесь 21.5 г (0.07 моля) 1-(3-бром-4-метоксифенил)-2-фенилэтанона, 2.3 г (0.077 моля) параформальдегида, 6.7 г (0.077 моля) морфолина в 50 мл этанола нагревают (70-80°C) на водяной бане 6-7 ч. После отгонки этанола к остатку добавляют воду и разбавленную соляную кислоту до pH 1-2 и экстрагируют эфиром (бензолом) для удаления непрореагировавшего кетона. Затем к водному слою добавляют 40% раствор едкого натра до pH 8-9 и экстрагируют эфиром (или бензолом) (3(100 мл)). Эфирные (бензолные) экстракты сушат над безводным серноокислым натрием и отгоняют растворитель. Получают 25 г 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-она и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход 88.3 %, т. пл. 115-117°C, R_f 0.48. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1671 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.36-2.54 (м, 5H, NCH_2); 3.28 (д.д, 1H, NCH_2 , $J_1 = 12.5$, $J_2 = 9.0$); 3.50 (м, 4H, OCH_2); 3.93 (с, 3H, OCH_3); 4.86 (д.д, 1H, CH , $J_1 = 9.0$, $J_2 = 4.6$); 7.01 (д, 1H, H-5 C_6H_3 , $J = 8.7$); 7.13-7.31 (м, 5H, C_6H_5); 7.99 (д.д, 1H, H-6 C_6H_3 , $J_1 = 8.7$, $J_2 = 2.2$); 8.14 (д, 1H, H-2 C_6H_3 , $J = 2.2$). Найдено, %: C 59.48; H 5.54; N 3.41. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 59.42; H 5.48; N 3.46.

Гидрохлорид 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-она. К эфирному раствору 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-она медленно добавляют по каплям эфирный раствор хлористого водорода. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из абс. ацетона или из смеси абс. эфир-ацетон (1:1). Т. пл. 168-170°C. Найдено, %: N 3.12; Cl $^-$ 8.11. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: N 3.18; Cl $^-$ 8.06.

Синтез 1-(3-бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-ола (3). В колбу с магнитной мешалкой вносят 1.9 г (0.05 моля) алюмогидрида лития в 50 мл сухого эфира и медленно по каплям прикапывают 2.0 г (0.005 моля) соединения **2** в 50 мл абс. эфира. Смесь кипятят 1 ч и оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Содержимое колбы охлаждают льдом и прикапывают воду. Отделяют эфирный слой, остаток дважды экстрагируют эфиром (2(30 мл)). Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над безводным карбонатом натрия, удаляют эфир и получают 1.82 г (91%) соединения **3**, густая жидкость. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3411 (OH). Найдено, %: C 59.17; H 6.03; N 3.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 59.12; H 5.95; N 3.45.

Гидрохлорид (4) получают аналогично гидрохлориду соединения **2**. Т. пл. 200-203°C, R_f 0.47. Найдено, %: N 3.13; Cl⁻ 7.97. C₂₀H₂₄BrNO₃*HCl. Вычислено, %: N 3.16; Cl⁻ 8.02.

Синтез 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов (5-12) (общая методика синтеза). К реактиву Гриньяра, приготовленному из 1 г (0.04 моля) металлического магния и 0.044(0.06) моля алкил(арил)галогенида в 30 мл абс. эфира, добавляют по каплям 0.004 моля соединения **2** в 20 мл абс. эфира. Содержимое колбы нагревают 6 ч, охлаждают и медленно добавляют по каплям холодную воду. Эфирный слой сливают, остаток дважды промывают эфиром (2(20 мл)). Объединенные эфирные экстракты сушат над безводным карбонатом натрия. После отгонки эфира получают соединения **5-12**, из которых соединения **6, 7, 9** и **11** – белые кристаллические вещества, а **5, 8, 10** и **12** – густые масла, переведенные в гидрохлориды.

Гидрохлориды 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов (13-20) получают аналогично гидрохлориду соединения **2**.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилпентан-3-ол (5). Выход 74 %, густое масло. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН). Найдено, %: C 60.94; H 6.57; N 3.27. C₂₂H₂₈BrNO₃. Вычислено, %: C 60.83; H 6.50; N 3.22. Гидрохлорид (13), т. пл. 235-238°C, R_f 0.62. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.69 (т, 3H, CH₃, J = 7.2); 1.91 (м, 2H, CH₂CH₃); 2.65 (м, 1H), 2.97-3.19 (м, 3H), 3.42 (ш, 1H), 3.71 (ш, 1H), 3.77-4.08 (м, 5H, CHCH₂ и C₄H₈NO); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 5.20 (ш, 1H, OH); 6.80 (д, 1H, H-5 C₆H₃, J = 8.7); 6.88-6.97 (м, 3H, C₆H₅); 7.05 (д, 1H, H-2 C₆H₃, J = 1.8); 7.17-7.21 (м, 3H, C₆H₅ и H-6 C₆H₃); 11.91 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: N 2.91; Cl⁻ 7.62. C₂₂H₂₈BrNO₃*HCl. Вычислено, %: N 2.97; Cl⁻ 7.54.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилгексан-3-ол (6). Выход 72%, т. пл. 113-116°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3160 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.79 (м, 3H, CH₃); 0.85 (м, 1H), 1.39 (м, 1H), 1.56 (м, 1H) и 1.69 (м, 1H, CH₂CH₂CH₃); 2.27 (д,д, 1H, NCH₂CH, J₁ = 12.8, J₂ = 3.2); 2.36 (м, 2H, NCH₂ морф.); 2.70 (м, 2H, NCH₂ морф.); 2.72 (д,д, 1H, NCH₂CH, J₁ = 12.8, J₂ = 11.3); 3.27 (д,д, 1H, CH, J₁ = 11.3, J₂ = 3.2); 3.65-3.77 (м, 4H, OCH₂ морф.); 3.87 (с, 3H, OCH₃); 6.74-6.84 (м, 4H), 7.07 (ш, 1H) и 7.13-7.19 (м, 3H, H-арил); 7.39 (с, 1H, OH). Найдено, %: C 61.64; H 6.81; N 3.08. C₂₃H₃₀BrNO₃. Вычислено, %: C 61.61; H 6.74; N 3.12. **Гидрохлорид (14)**, т. пл. 214-216°C, R_f 0.66. Найдено, %: N 2.83; Cl⁻ 7.28. C₂₃H₃₀BrNO₃*HCl. Вычислено, %: N 2.89; Cl⁻ 7.32.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-4-метил-1-морфолин-4-ил-2-фенилпентан-3-ол (7). Выход 68%, т. пл. 152-155°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3090 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.51 (д, 3H, CH₃, J = 6.7); 1.25 (д, 3H, CH₃, J = 6.4); 1.92 (м, 1H, CH изо- C₃H₇); 2.25 (д,д, 1H, NCH₂CH, J₁ = 12.7, J₂ = 2.8); 2.38, 2.71 (оба м, по 2H, NCH₂ морф.); 2.72 (д,д, 1H, NCH₂CH, J₁ = 12.7, J₂ = 11.7); 3.58 (д,д, 1H, CH, J₁ = 11.7, J₂ = 2.8); 3.67-3.80 (м, 4H, OCH₂ морф.); 3.87 (с, 3H, OCH₃); 6.73-6.80 (м, 4H) и 7.10-7.20 (м, 4H, H-арил); 7.59 (с, 1H, OH). Найдено, %: C 61.70; H 6.79; N 3.01. C₂₃H₃₀BrNO₃. Вычислено, %: C 61.61; H 6.74; N 3.12. **Гидрохлорид (15)**, т. пл. 214-216°C, R_f 0.63. Найдено, %: N 2.91; Cl⁻ 7.21. C₂₃H₃₀BrNO₃*HCl. Вычислено, %: N 2.89; Cl⁻ 7.32.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилгептан-3-ол (8). Выход 71%, густое масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (ОН). Найдено, %: С 62.28; Н 6.91; N 3.10. $C_{24}H_{32}BrNO_3$. Вычислено, %: С 62.34; Н 6.98; N 3.03. **Гидрохлорид (16)**, т. пл. 208-210°C, R_f 0.69. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.78 (м, 1H), 1.25 (м, 2H), 1.37 (м, 1H) и 1.76-1.93 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ C_4H_9); 0.83 (т, 3H, CH_3 C_4H_9 , $J = 7.2$); 2.65 (м, 1H), 2.92-3.17 (м, 3H), 3.42 (ш, 1H), 3.71 (м, 1H), 3.79 (м, 1H), 3.85 (м, 1H) и 3.92-4.08 (м, 2H, $CHCH_2$ и C_4H_8NO); 3.85 (с, 3H, OCH_3); 5.21 (ш, 1H, ОН); 6.78 (д, 1H, H-5 C_6H_3 , $J = 8.7$); 6.86-6.95 (м, 3H, C_6H_5); 7.05 (ш, 1H, H-2 C_6H_3); 7.17-7.21 (м, 3H, C_6H_5 и C_6H_3); 11.91 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: N 2.75; Cl- 7.10. $C_{24}H_{32}BrNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2.81; Cl- 7.12.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-5-метил-1-морфолин-4-ил-2-фенилгексан-3-ол (9). Выход 67%, т. пл. 172-175 °C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3120 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.54 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.4$); 0.90 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.4$); 1.47-1.72 (м, 3H, CH_2CH изо- C_4H_9); 2.25 (д, д, 1H, NCH_2CH , $J_1 = 12.8$, $J_2 = 2.9$); 2.34, 2.70 (оба м, по 2H, NCH_2 морф.); 2.66 (д, д, 1H, NCH_2CH , $J_1 = 12.8$, $J_2 = 11.7$); 3.25 (д, д, 1H, CH , $J_1 = 11.7$, $J_2 = 2.9$); 3.66-3.79 (м, 4H, OCH_2 морф.); 3.88 (с, 3H, OCH_3); 6.73-6.87 (м, 4H), 7.10 (ш, 1H) и 7.13-7.21 (м, 3H, H-арил); 7.47 (с, 1H, ОН). Найдено, %: С 62.42; Н 7.05; N 3.11. $C_{24}H_{32}BrNO_3$. Вычислено, %: С 62.34; Н 6.98; N 3.03. **Гидрохлорид (17)**, т. пл. 227-230 °C, R_f 0.61. Найдено, %: N 2.78; Cl- 7.07. $C_{24}H_{32}BrNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2.81; Cl- 7.12.

3-(3-Бром-4-метоксифенил)-6-метил-1-морфолин-4-ил-2-фенилгептан-3-ол (10). Выход 56%, густое масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3170 (ОН). Найдено, %: С 63.12; Н 7.24; N 2.88. $C_{25}H_{34}BrNO_3$. Вычислено, %: С 63.02; Н 7.19; N 2.94. **Гидрохлорид (18)**, т. пл. 208-210°C, R_f 0.69. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.67 (м, 1H), 1.30 (м, 1H), 1.45 (м, 1H) и 1.76-1.94 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$ изо- C_5H_{11}); 0.79 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.6$); 0.86 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.6$); 2.66 (м, 1H), 2.97-3.16 (м, 3H), 3.42 (м, 1H), 3.68-3.86 (м, 4H) и 3.92-4.08 (м, 2H, $CHCH_2$ и C_4H_8NO); 3.85 (с, 3H, OCH_3); 5.21 (ш, 1H, ОН); 6.78 (д, 1H, H-5 C_6H_3 , $J = 8.7$); 6.84-6.94 (м, 3H, C_6H_5); 7.04 (ш, 1H, H-2 C_6H_3); 7.17-7.21 (м, 3H, C_6H_5 и C_6H_3); 11.92 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: N 2.68; Cl- 6.89. $C_{25}H_{34}BrNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2.73; Cl- 6.92.

1-(3-Бром-4-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-1,2-дифенилпропан-1-ол (11). Выход 65%, т. пл. 92-95°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3157 (ОН). Найдено, %: С 64.81; Н 5.93; N 2.94. $C_{26}H_{28}BrNO_3$. Вычислено, %: С 64.73; Н 5.85; N 2.90. **Гидрохлорид (19)**, т. пл. 128-131°C, R_f 0.59. Найдено, %: N 2.65; Cl- 6.78. $C_{26}H_{28}BrNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: N 2.70; Cl- 6.84.

1-(3-Бром-4-метоксифенил)-1-(2-метоксифенил)-3-морфолин-4-ил-2-фенилпропан-1-ол (12). Выход 75%, густое масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3157 (ОН). Найдено, %: С 63.36; Н 5.96; N 2.80. $C_{27}H_{30}BrNO_4$. Вычислено, %: С 63.28; Н 5.90; N 2.73. **Гидрохлорид (20)**, т. пл. 200-203°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.48-2.62 (м, 2H), 3.05 (м, 2H), 3.44-3.59 (м, 2H), 3.75-3.97 (м, 3H), 4.13 (м, 1H) и 4.83 (м, 1H, $CHCH_2$ и C_4H_8NO); 3.70, 3.71 (оба с, по 3H, OCH_3); 5.44 (ш, 1H, ОН); 6.60 (д, 1H, H-5 C_6H_3 , $J = 8.7$); 6.81 (д, д, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 8.6$, $J_2 = 1.7$); 6.97 (д, д, 1H, C_6H_4 , $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.0$); 7.03 (д, 1H, H-2 C_6H_3 , $J = 2.2$); 7.08-7.35 (м,

7H, H-арил); 8.42 (м, 1H, H-арил); 12.94 (ш, 1H, HCl). Найдено, %: N 2.57; Cl⁻ 6.43. C₂₇H₃₀BrNO⁺HCl. Вычислено, %: N 2.55; Cl⁻ 6.47.

**3-(3-ԲՐՈՄ-4-ՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)-1-ՄՈՐՖՈԼԻՆ-4-ԻԼ-2-ՖԵՆԻԼԱԼԿԱՆ-3-ՈԼԵՐԻ
ՀԻԴՐՈԿԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ**

**Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ն. Կ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Օ. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ,
Հ. Ե. ԹՈՒՄԱՋՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

1-(3-Բրոմ-4-մեթօքսիֆենիլ)-2-ֆենիլլեթանոնի ամինամեթիլացմամբ պարաֆորմալդեհիդով և մորֆոլինով էթանոլի միջավայրում ստացվել է 1-(3-բրոմ-4-մեթօքսիֆենիլ)-3-մորֆոլին-4-իլ-2-ֆենիլպրոպան-1-ոնը: Վերջինիս վերականգնումը լիթումի ալյումահիդրիդով բերել է երկրորդային սպիրտի՝ 1-(3-բրոմ-4-մեթօքսիֆենիլ)-3-մորֆոլին-4-իլ-2-ֆենիլպրոպան-1-ոլի: Գրինյարի տարբեր ռեակտիվների հետ փոխազդեցությամբ ստացվել են երրորդային սպիրտները՝ 3-(3-բրոմ-4-մեթօքսիֆենիլ)-1-մորֆոլին-4-իլ-2-ֆենիլալկան-3-ոլերը և նրանց հիդրոքլորիդները: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հիդրոքլորիդների հակաբորբոքային ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF THE HYDROCHLORIDES OF 3-(3-BROMO-4-METHOXYPHENYL)-1-MORPHOLIN-4-YL-2-PHENYLALKAN-3-OLS

**G. A. GEVORGYAN¹, N. K. GASPARYAN¹, O. A. PAPOYAN¹,
H. E. TUMAJYAN¹ and H. A. PANOSYAN²**

¹The Scientific and Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: gyulgev@gmail.com

²Molecule Structure Research Center NAS RA
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

1-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-3-morpholin-4-yl-2-phenylpropan-1-on was prepared by aminomethylation of 1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-2-phenylethanone with paraformaldehyde and morpholine in ethanol. 1-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-3-morpholin-4-yl-2-phenylpropan-1-ol was obtained by reduction of the above-mentioned morpholinopropan-1-on by lithium aluminium hydride. By interaction of 1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-3-morpholin-4-yl-2-phenylpropan-1-on with Grignard reagents 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-1-morpholin-4-yl-2-phenylalkan-3-ols and their hydrochlorides were synthesized. The results of antiinflammatory activity of synthesized compounds were discussed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Касьян Л. И., Пальчиков В.А.* // ЖОрХ, 2010, т. 46, №1, с. 7.
- [2] *Гаспарян Н.К., Геворгян Г.А., Исаханян А.У., Паносян Г.А.* // Хим.ж. Армении, 2003, т. 56, №4, с. 58.
- [3] Руководство по экспериментальному /доклиническому/ изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р. У. Хабриева, 2 изд. перераб. и доп. М., Медицина, 2005, с. 832.
- [4] *Геворгян Г.А., Авакян А.П., Гаспарян Н.К., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2009, т. 45, вып. 12, с. 1854.
- [5] *Исаханян А.У., Геворгян Г.А., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 8, с. 1161.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.1

ЭФФЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(S)- β -ЗАМЕЩЕННЫХ α -АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ
МОДИФИЦИРОВАННЫЙ Ni^{II}-КОМПЛЕКС ШИФФОВОГО
ОСНОВАНИЯ ДЕГИДРОАЛАНИНА

А.С. САГИЯН^а, Л. А. СТЕПАНЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а,
А. В. ГЕОЛЧАНЯН^а и Г. А. ПАНОСЯН^б

Научно-исследовательский институт биотехнологии

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183 E-mail: saghiyan@netsys.am

^б Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: henry@msrc.a

Поступило 4 VI 2010

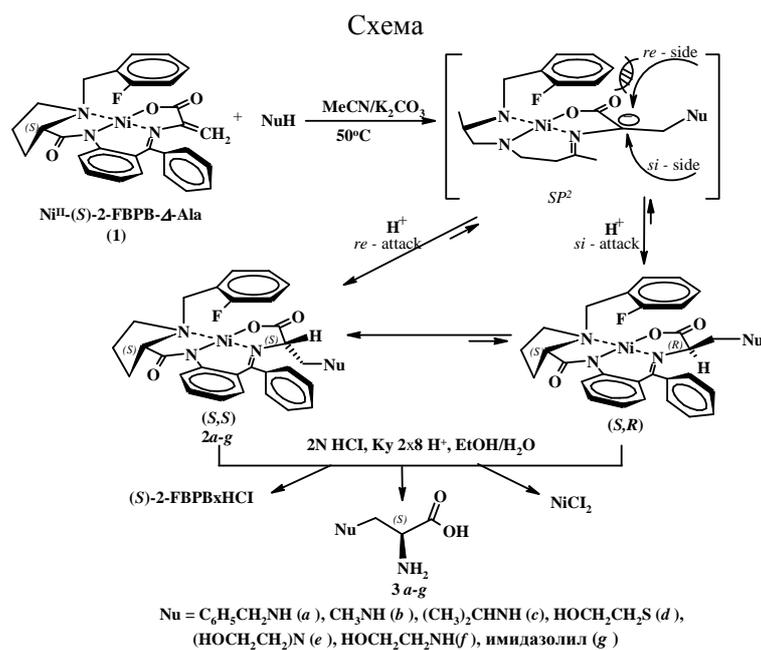
Осуществлен высокоселективный и относительно скоротечный асимметрический синтез β -замещенных (S)- α -аминокислот путем асимметрического присоединения по Михаэлю нуклеофилов (тиолов, первичных и вторичных аминов) к С=C-связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(2-фторбензил)пролил]аминобензофеноном. Кинетически и термодинамически контролируемая стереоселективность синтезов превышает 97%, а энантиомерная чистота выделенных аминокислот > 99%.

Табл 1, библиографических ссылок 15.

Важным классом биологически активных соединений являются β -замещенные небелковые аналоги оптически активных α -аминокислот, успешно применяемые в медицине, фармакологии и других областях науки и техники в качестве эффективных необратимых ингибиторов протеаз и других ферментов [1-3]. Многие небелковые α -аминокислоты с различными заместителями в боковом радикале входят в состав современных противораковых, гипертензивных и болеутоляющих препаратов [4-6], средств, применяемых для лечения алкогольной и наркотической зависимости и т.д. [7,8].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -замещенных (*S*)- α -аминокислот присоединением нуклеофилов к Ni^{II} -комплексам шиффовых оснований дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(*N'*-бензилпролил)аминобензофеноном (ВРВ) и его 2-хлорсодержащим аналогом (*S*)-2-N-(*N'*-2-хлорбензилпролил)аминобензофеноном (2-СВРВ) [9-14]. При этом диастереоселективность асимметрических реакций составляет 84-90% в течении 3-12 ч в случае использования комплекса дегидроаланина с ВРВ и достигает 95-97% за 0,25-6 ч в случае комплекса дегидроаланина на основе модифицированного вспомогательного реагента 2-СВРВ. Недавно сообщалось о синтезе нового модифицированного аналога хирального реагента ВРВ, содержащего атом фтора в положении 2 N-бензилпролинового остатка – (*S*)-2-N-(*N'*-2-фторбензилпролил)аминобензофенона (2-ФВРВ), и была показана принципиальная возможность высокоселективного асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот с более укороченным временем контроля при их использовании [15].

В настоящей работе сообщается о высокоселективном и относительно скоротечном асимметрическом синтезе β -замещенных (*S*)- α -аминокислот посредством присоединения нуклеофилов (имидазола, метиламина, бензиламина, этаноламина, диэтиламина, *изо*-пропиламина и 2-меркаптоэтанола) к электрофильной $\text{C}=\text{C}$ -связи модифицированного Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-ФВРВ. Модифицированный комплекс дегидроаланина Ni^{II} -(*S*)-2-ФВРВ- Δ -Ala (**1**) был синтезирован по ранее разработанной для комплекса на основе ВРВ методике [9] (схема).



За ходом реакции нуклеофильного присоединения удобно следить методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5=1/3$) по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения **2a-g**. Диастереомеры комплексов **2a-g** были хроматографированы [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] и охарактеризованы современными методами физико-химического анализа – ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , элементным анализом, поляриметрическими измерениями.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **2a-g** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, по аналогии с ранее проведенными работами для комплексов этих же аминокислот на основе незамещенного хирального вспомогательного реагента (*S*)-BPB [9-12]. Положительное значение оптического вращения основных диастереомерных комплексов **2a-g** в этой области свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотных остатков [(*S,S*)-диастереомеры], а отрицательное значение оптического вращения минорных диастереомерных комплексов – об их (*S,R*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов нуклеофильного присоединения **2a-g** было определено методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов **2a-g** (до хроматографирования), отделения хирального вспомогательного реагента и деминерализации аминокислоты ионообменным способом (без кристаллизации). Результаты приведены в таблице. Для сравнения в таблице приведены также ранее полученные данные присоединения этих же нуклеофилов к незамещенному комплексу дегидроаланина с BPB и его модифицированному аналогу на основе 2-СВРВ.

Анализ данных таблицы показывает, что при переходе от незамещенного комплекса дегидроаланина $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (оп. 17-20) к модифицированным аналогам $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-СВРВ-}\Delta\text{-Ala}$ (оп.10-16) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (оп.1-9) происходит заметное сокращение продолжительности реакции присоединения и установления термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения **2a-g**. Причем наилучшие результаты по скоротечности синтезов наблюдаются в случае использования 2-F-содержащего комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$. Как и следовало ожидать, не наблюдается увеличения диастереоселективности асимметрических реакций нуклеофильного присоединения (*de*) при использовании 2-F-содержащего модифицированного комплекса дегидроаланина (**1**) по сравнению с его 2-Cl-содержащим аналогом, что, по-видимому, является следствием появления атропоизомерии в ряду комплексов на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-FBPB [15].

Результаты присоединения нуклеофилов к комплексам дегидроаланина
в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 50°C

№	Нуклеофил	Соотношение, % ^b		Время, мин ⁿ	Химический выход, %
		(<i>S,S</i>)	(<i>S,R</i>)		
1 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	97.2 (97.0)	2.8 (3.0)	12	89
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	98.4 (98.0)	1.65(2.0)	100	80
3	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	98.3 (98.0)	1.7 (2.0)	90	75
4	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	97.1(97.0)	2. 9 (2.0)	90	85
5	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	97.6 (98.0)	2.4 (2.0)	20	85
6	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	97.8 (98)	2.2 (2.0)	60	84
7	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	98.9 (99.0)	1.1 (1.0)	200	85
8	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	1.5	98.5	25	93
9 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	96.3 (97.0)	3.4 (3.0)	15	80
10	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	94.6 (95.0)	5.4 (5.0)	110	66
11	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	96.8 (97.0)	3.19 (3.0)	90	92
12	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	94.2 (94.0)	6	180	76
13	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	96	4	240	82
14	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	94.5	5.5	220	92
15	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	5.6	9.4	180	72
16 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	93	7	240	71
17	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	94	6	300	90
18	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	93	7	50 ÷	86
19	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	90	10	50 ÷	86
20	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	94	6	50 ÷	80

Оп. 1-8 – данные присоединения NuH к модифицированному комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**); оп. 9-15 – лит. данные присоединения NuH к модифицированному комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ [14]; оп. 16-20 – лит. данные присоединения NuH к комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ [9-12]; ^a – присоединение бензиламина (оп. 1, 9 и 16) проводилось в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$; ^b – соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислот, в скобках данные на основании ЯМР ¹H анализа; ^c – химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Результаты по асимметрическому присоединению нуклеофилов к наиболее активной C=C-связи дегидроаланина в модифицированном комплексе **1** четко коррелируются с ранее полученными данными по асимметрическому C-алкилированию остатков глицина и аланина в аналогично построенных комплексах на основе того же модифицированного хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-FBPB [15].

Выделение целевых аминокислот проводилось по стандартной методике [9]. Для этого реакционная смесь подвергалась разложению раствором 2*N* HCl при 45-50°C, из гидролизата целевые оптически активные аминокислоты **3a-g** были выделены ионообменным способом и перекристаллизованы из раствора $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). При этом модифицированный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-FBPB регенерируется с количественным химическим выходом (>90%) и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет его использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Таким образом, в настоящей работе осуществлен эффективный (высокоселективный и относительно скоротечный) асимметрический синтез оптически активных β -замещенных (*S*)- α -аминокислот посредством присоединения нуклеофилов к активной С=C-связи модифицированного комплекса дегидроаланина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-ФВРВ.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты (пролин, глицин) производства ЗАО "НИИ биотехнологии" (Армения), силикагель "Мерк" (Германия), $(\text{CH}_2\text{O})_n$, реагенты фирмы «Реахим» (Россия) CHCl_3 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_3COOH , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN , *i*PrOH, Na_2CO_3 , NH_4OH , HCl , KOH и NaOH , $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$, HOCH_2NH_2 , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ и 2-аминобензофенон фирмы «Aldrich». Все использованные растворители были свежеперегнаны. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе «Varian Mercury 300 VX», оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». Хиральный анализ аминокислот проводили методом ВЭЖХ анализа на приборе §Waters separations module 2690i, на колонке §Диасфер-110-Chirasil-EI (6.0 мкм, 4x250 мм). Использовали метод градиента в течение 40 мин, применяли подвижную фазу-метанол и воду, с pH 3.0 (хлорная кислота). В работе использовали УФ-детектор при 254 нм.

Асимметрическое присоединение нуклеофилов к двойной связи комплекса 1. 7 г (13.26 ммоль) комплекса **1** и 5.49 г (39.79 ммоль) K_2CO_3 помещали в 25 мл CH_3CN . Затем при перемешивании к реакционной смеси добавляли 2.86 мл (2.81 г, 26.53 ммоль) бензиламина или 1.81 г (26.53 ммоль) имидазола, или 1.79 г (26.53 ммоль) метиламина, или 1.6 мл (1.62 г, 26.53 ммоль) этаноламина, или 2.54 мл (2.79 г, 26.53 ммоль) диэтанолamina или 2.28 мл (1.57 г, 26.53 ммоль) изопропиламина или 1.86 мл (2.07 г, 26.53 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 0.5-3.5 ч. За ходом нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1) по исчезновению следов исходного комплекса **1**. Затем реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали под остаточным давлением. Основные (*S,S*)-диастереомеры **2a-g** продуктов присоединения нуклеофилов выделяли методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20x20 см, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], соотношение диастереомеров (*S,S*) и (*S,R*) определяли методом хирального ВЭЖХ анализа. Химические выходы и соотношения диастереомеров **2a-g** представлены в таблице.

Комплекс 2a. Т.пл. 158-160°C. Найдено, %: С 66.21; Н 5.26; N 8.80. $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 66.17; Н 5.24; N 8.82: $[\alpha]_D^{20} = +1678.0^\circ$ (с 0.05; CH_3OH): Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 2.02 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.02 (br., 1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.46 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.75 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.86 (д.д., 1H, $^2J = 12.6$, $^3J = 5.6$, $\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.92 (д.д., 1H, $^2J = 12.6$, $^3J = 3.7$, $\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.43 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.48 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.55 (д., 1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.85 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.1$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 3.95 (д., 1H, $^2J = 13.3$, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.96 (д.д.,

1H, $^3J = 5.6$, $^3J = 3.7$, $\underline{\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 6.34 (д.т., 1H, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.6$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.56 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.9$, (3-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.0$, (4-CH) C_6H_4); 7.06 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.17 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4); 7.18 (м., 3H, (3,4,5-H) $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.18 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.20 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.24 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.26 (м., 1H, (3-CH) C_6H_5); 7.37 (м., 2H, (2,6-H) $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.43 (м., 1H, (3-CH) C_6H_5); 7.48 (м., 1H, (3'-CH) C_6H_5); 8.26 (д.д., 1H, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.3$, (6-CH) C_6H_4); 8.37 (т.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.4$, $^4J = 2.0$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2б. Т.пл. 166-168⁰С. Найдено, %: С 62.32; Н 5.18; N 10.04. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 62.28; Н 5.22; N 10.02. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3969,89^0$ (с 0,18; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.90 (бр., 1H, NH); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.15 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.17 (с., 3H, CH_3); 2.52 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.77 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 3.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$); 2.82 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 3.15 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 7.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$); 3.42 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.47 (д.д., 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 6.0$, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 3.73 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.82 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.98 (д.д., 1H, $^3J = 7.2$, $^3J = 3.7$, CH); 4.38 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.97 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.04 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 9.9$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.17 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.20 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.28 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.43-7.55 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.18 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.2$, (2-CH) C_6H_4); 8.33 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.4$, $^3J = 7.4$, $^4J = 2.1$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2с. Т.пл. 175-177⁰С. Найдено, %: С 63.37; Н 5.63; N 9.57. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.66; N 9.53. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3585,26^0$ (с 0.19; CH_3OH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 0.88 (д., 3H, $^3J = 6.2$) и 1.00 (д., 3H, $^3J = 6.2$, (CH_3), i-Pr); 1.93 (бр., 1H, NH); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.11 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.53 (sp, 1H, $^3J = 6.2$, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 2.53 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.83 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$); 2.85 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 3.06 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 6.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$); 3.41 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.2$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.49 (д.д., 1H, $^2J = 9.6$, $^3J = 6.0$, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 3.77 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.84 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.97 (д.д., 1H, $^3J = 6.8$, $^3J = 3.8$, CH); 4.39 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 6.60 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.95 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.03 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.0$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.21 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.27 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.42-7.54 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.18 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$, (2-CH) C_6H_4); 8.30 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2d. Т.пл. 240-242°C. Найдено, %: С 59.46; Н 4.94; N 6.95. $C_{30}H_{30}N_3NiO_4SF$. Вычислено, %: С 59.43; Н 4.98; N 6.93. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +3192,81^0$ (с 0,32 CH_3OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 2.07 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 2.10 (м., 1H, 4- CH_2 , Pro); 2.48 (д.т., 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.1$, $\underline{SCH_2CH_2O}$); 2.55 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.75 (д.д., 1H, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.9$, $\underline{CH_2S}$); 2.80 (д.т., 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.3$, $\underline{SCH_2CH_2O}$); 2.84 (д.д., 1H, $^2J = 13.7$, $^3J = 3.4$, $\underline{CH_2S}$); 2.94 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.45 (д.д., 1H, $^3J = 10.6$, $^3J = 6.5$, α -CH, Pro); 3.55 (д.д., 1H, $^2J = 9.5$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 3.65 (д.д., 2H, $^3J = 6.1$, $^3J = 5.3$, OCH₂); 3.72 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 3.86 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.1$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 4.21 (д.д., 1H, $^3J = 5.9$, $^3J = 3.4$, CH); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 6.63 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.67 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.2$, $^4J = 1.1$, (4-CH) C_6H_4); 7.00 (д.т., 1H, $^3J = 6.5$, $^4J = 1.8$, (2'-CH) C_6H_5); 7.05 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.2$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) C_6H_4F); 7.21 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4F); 7.27 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.45-7.58 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.23 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$, (2-CH) C_6H_4); 8.32 (д.д.д., 1H, $^4J_{H,F} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C_6H_4F).

Комплекс 2e. Т.пл. 171-173°C. Найдено, %: С 60.72; Н 5.54; N 8.85. $C_{32}H_{35}N_4O_5NiF$. Вычислено, %: С 60.69; Н 5.57; N 8.85. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +2941,67^0$ (с 0,42; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 2.00 (д.д.д., 2H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 9.3$, $J_3 = 3.4$, NCH₂); 2.07 (д.д.д., 1H, $^2J = 11.8$, $^3J = 9.9$, $^3J = 5.8$, δ - CH_2 , Pro); 2.22 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 2.47 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 3.8$, $J_3 = 2.2$, NCH₂); 2.55 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.63 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 5.1$, $\underline{CHCH_2N}$); 2.74 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.16 (д.т., 2H, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 3.5$, OCH₂); 3.43 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 3.44 (м., 2H, OCH₂); 3.45 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, α -CH, Pro); 3.57 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 3.59 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 11.3$, $\underline{CHCH_2N}$); 3.77 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 0.9$, $\underline{CH_2-C_6H_5}$); 3.87 (бг., 2H, OH); 3.93 (д.д., 1H, $^3J = 11.3$, $^3J = 5.1$, $\underline{CHCH_2N}$); 4.31 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.2$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.1$, $^4J = 2.1$, (5-CH) C_6H_4); 6.64 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.1$, $^3J = 6.2$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.95 (д.т., 1H, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.6$, (2'-CH) C_6H_5); 7.01 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) C_6H_4F); 7.21 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4F); 7.31 (д.т., 1H, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.6$, (2-CH) C_6H_5); 7.44 (т.д., 1H, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.6$, (3-CH) C_6H_5); 7.50 (м., 1H, (3'-CH) C_6H_5); 7.58 (м., 1H, (4-CH) C_6H_5); 8.08 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, (2-CH) C_6H_4); 8.29 (д.д.д., 1H, $^4J_{H,F} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C_6H_4F).

Комплекс 2f. Т.пл. 159-161°C. Найдено, %: С 61.21; Н 5.28; N 9.52. $C_{30}H_{31}N_4NiO_4F$. Вычислено, %: С 61.15; Н 5.30; N 9.51. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +2384,80^0$ (с 0,25; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., $\Gamma\upsilon$): 2.06 (д.д.д., 1H, $^2J = 11.6$, $^3J = 10.2$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 2.15 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 2.33 (м., 1H, $\underline{NHCH_2CH_2O}$); 2.43 (м., 1H, $\underline{NHCH_2CH_2O}$); 2.53 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.80 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.30 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 8.0$, $\underline{CHCH_2N}$); 3.38 (м., 2H, OCH₂); 3.41 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 3.47 (д.д., 1H, $^3J = 10.2$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 3.67 (м., 1H, $\underline{CHCH_2N}$); 3.80 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{H,F} = 0.9$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 3.96 (д.д., 1H, $^3J = 8.0$, $^3J = 3.9$, $\underline{CHCH_2N}$); 4.37 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $\underline{CH_2-C_6H_4F}$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.3$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.3$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.97 (д.д.д., 1H, $^3J = 6.1$, $^4J = 2.2$, $^4J = 1.6$, (2'-CH) C_6H_5); 7.03 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F);

7.11-7.30 (м., 4H); 7.43-7.56 (м., 3H); 8.16 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 0.9$, (2-CH) C₆H₄); 8.29 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C₆H₄F).

Комплекс 2g. Т.пл. 180-182°C. Найдено, %: С 62.12; Н 4.69; N 13.78. С₃₁Н₂₈Н₅NiO₃F. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.73; N 13.19. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1637.50^\circ$ (с 0.04; CH₃OH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ , м.д., Гц): 1.81 (м., 1H, γ -CH₂, Pro); 1.95 (д.д.д., $^2J = 10.8$, $^3J = 9.6$, $^3J = 7.0$, δ -CH₂, Pro); 2.38 (м., 1H, 3-CH₂, Pro); 2.52(м., 1H, γ -CH₂, Pro); 2.62 (м., 1H, β -CH₂, Pro); 3.26 (д.д., 1H, $^3J = 9.8$, $^3J = 7.0$, α -CH, Pro); 3.47 (д.д.д., $^2J = 10.8$, $^3J = 6.6$, $^3J = 3.3$, δ -CH₂, Pro); 3.70 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} \sim 1.0$, CH₂-C₆H₄F); 3.77 (м., 1H, CH₂C₃H₃N₂); 4.20 (м, 1H, CH₂ C₃H₃N₂); 4.20 (м., 1H, CH₂ C₃H₃N₂); 6.65 (м., 1H, (3-CH) C₆H₄); 6.66 (м., 1H, (4-CH) C₆H₄), 6.95 (м., 1H, (2-CH) C₆H₅); 6.96 (с., 1H, (5-CH) C₃H₃N₂); 6.98 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.1$, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C₆H₄F); 7.10 (т.д., 1H, $^5J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, (5-CH) C₆H₄F); 7.14 (м., 1H, (5-CH) C₆H₄); 7.17 (м., 1H, (5-CH) C₆H₄F); 7.23 (с., 1H, (4-CH) C₃H₃N₂); 7.31 (д.т., 1H, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.8$, (2'-CH) C₆H₅); 7.53 (с., 1H, (2-CH) C₆H₅); 7.47-7.61 (м., 3H,(3, 3', 4-CH) C₆H₅); 8.16 (т.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.4$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C₆H₄F); 8.31 (д., 1H, $^3J = 8.7$, (6-CH) C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот (на примере (S)- β -этаноламиноаланина). Сухой остаток 12.4 г (21.06 ммоль) комплекса нуклеофильного присоединения **2f** растворяли в 50 мл CH₃OH и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-2-FBFBHCl. Из водного слоя оптически активную аминокислоту **3f** выделяли стандартным способом [10-14] с применением катионообменной смолы Ку-2 \times 8 в H⁺-форме. Аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аминокислотный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 2.34 г (15.81 ммоль) (S)- β -(N-этаноламино)- α -аланина (**3f**). Аналогичным образом из комплексов **2a-g** были выделены также 2.48 г (12.92 ммоль) (S)- β -диэтаноламиноаланина (**3e**), 2.34 г (15.09 ммоль) (S)- β -имидазолилаланина (**3g**), 2.85 г (14.69 ммоль) (S)- β -бензиламиноаланина (**3a**), 2.7 г (18.49 ммоль) (S)- β -изопропиламиноаланина (**3c**), 1.84 г (15.59 ммоль) (S)- β -метиламиноаланина (**3b**) и 2.12 г (12.85 ммоль) (S)- β -меркаптоэтанолаланина (**3d**). Энантиомерная чистота выделенных аминокислот, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 98%. Физико-химические данные выделенных аминокислот однозначно совпадали с литературными [14].

(S)- β -(N-бензиламино)- α -аланин (3a). Т. пл. 192-194°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.82^\circ$ (с=10; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =190-192°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{лит.} = +26.8° (с=10; 6N HCl).

(S)- β -(N-метиламино)- α -аланинHCl (3b). Т. пл. 182-184°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.18^\circ$ (с=1; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =183-185°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{лит.} = +23.20° (с=1; 6N HCl).

(S)- β -(N-изопропиламино)- α -аланин (3c). Т. пл. 126-128°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.52^\circ$ (с=0.16; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =125-127°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ _{лит.} = -32.5° (с=0.16; 6N HCl).

(S)-β-меркаптоэтанолаланин (3d). Т. пл. 126-128°C [α]_D²⁵=+12.8° (c=0.952; 6N HCl), Т. пл._{лит.}=125-127°C; [α]_D²⁵_{лит.}=+12.81° (c=0.952; 6N HCl).

(S)-β-(N,N-диэтаноламино)-α-аланинHCl (3e). Т. пл. 145-147°C; [α]_D²⁵= +27.19° (c=0.9; 6N HCl), Т. пл._{лит.}=143-145°C; [α]_D²⁵_{лит.}= +27.2° (c=0.9; 6N HCl).

(S)-β-(N-этаноламино)-α-аланин HCl (3f). Т. пл. 123-125°C; [α]_D²⁵= +15.1° (c=0.053; 6N HCl); Т. пл._{лит.}=125-127°C; [α]_D²⁵_{лит.}= +15.07° (c=0.053; 6N HCl).

(S)-β-(N-имидазолил)-α-аланин (3g). Т. пл. 178-180°C; [α]_D²⁰=-2.18° (c=10; 6N HCl); Т. пл._{лит.}=175-178°C; [α]_D²⁰_{лит.}= -2.2° (c=10; 6N HCl)

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC A-1677).

**β-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ
ԴԵՂԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ՄՈՂԻՖԻԿԱՑՎԱԾ
Ni^{II}-ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ**

**Ա. Ս. ՍԱԴԻԿՅԱՆ, Լ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

(S)-2-N-(N'-2-ֆտորբենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ
ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ
քառակուսային կոմպլեքսի բարձր էլեկտրոֆիլությամբ օժտված կրկնակի կապին
տարբեր նուկլեոֆիլների միացմամբ իրականացվել է β-տեղակալված α-
ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ և համեմատաբար արագընթաց ասիմետրիկ
սինթեզ: Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները միջինացված տվյալներով ավարտվել են
0.2-3.5 ժամում, իսկ նպատակային ամինաթթուներն անջատվել են 98-99%
էնանթիոմերային մաքրությամբ:

**THE EFFICIENT ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-β-SUBSTITUTED
α-AMINO ACIDS THROUGH THE MODIFIED Ni^{II}-COMPLEX
OF SCHIFF BASE OF DEHYDROALANINE**

**A. S. SAGHIYAN^a, L. A. STEPANYAN^a, S. A. DADAYAN^a,
A. V. GEOLCHANYAN^a and G. A. PANOSYAN^b**

^aScientific Reserch Institute of Biotechnology
14 Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^bMolecule Structure Reasearch Center NAS RA
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: henry@msrc.a

A method for the highly selective and relatively fast asymmetric synthesis of β-substituted α-amino acids with the use of the modified Ni^{II} complex of Schiff base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-2-fluorobenzyl)aminobenzophenone (S)-2-FBPB has been developed. The asymmetric addition of nucleophiles (imidazole, methylamine, benzylamine, ethanolamine, diethanolamine, isopropylamine and 2-mercaptoethanol) to the active electrophilic C=C bond of the dehydroalanine fragment of complex **1** occurs in acetonitrile in the presence of anhydrous potash at 50°C. The reaction of nucleophilic addition was monitored for 0.2-3.5 h by TLC on SiO₂ in the system of solvents CHCl₃: CH₃COCH₃= 3:1, following the disappearance of traces of the initial complex Ni^{II}-(S)-2FBPB-Δ-Ala and establishment of a thermodynamic equilibrium between (S,S)- and (S,R)-diastereomers of the addition products 2a-g. The absolute configuration of α-carbon atom of the amino acid moiety of complexes was determined by the sign of optical rotation at the wavelength of 589 nm, by analogy with the earlier works carried out for the complexes of the same amino acids based on chiral auxiliary (S)-BPB. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereomers of the products of nucleophilic addition was determined by the method of

chiral HPLC of the amino acids isolated from a mixture of diastereomeric complexes (before chromatography).

As a result, 2.34 g (15.81 mmol) of (S)- β -ethanolaminoalanine, 2.48 g (12.92 mmol) of (S)- β -diethanolaminoalanine, 2.34 g (15.09 mmol) of (S)- β -imidazolylalanine, 2.85 g (14.69 mmol) of (S)- β -benzylaminoalanine, 2.7 g (18.49 mmol) of (S)- β -isopropylaminoalanine, 1.84 g (15.59 mmol) of (S)- β -methylaminoalanine and 2.12 g (12.85 mmol) of (S)- β -mercaptoethanolalanine were isolated by this method. The reactions of nucleophilic addition are completed in 0.2-3.5 h, the enantiomeric purity of the isolated amino acids exceeds 98-99%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Adamczyk M., Srinivasa R.A., Rajarathnam E.R. // Tetrahedron, 2002, №58, p. 6951.
- [2] Hegedus, L. // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
- [3] Jung G., Beck-Sickinger G. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
- [4] Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Umezawa H. // J. Antibiotics and Chemotherapy (Basel), 1972, v. 25, p. 1224.
- [5] Hetinger T., Craig L. Edeine. // Biochemistry, 1970, v. 9, №5, p. 1224.
- [6] Van Der Bann J., Barnik J., Bickelhaupt F. // Antibiotics and Chemotherapy, 1983, v. 36, p. 784.
- [7] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.
- [8] Cativeira C., Diaz-de Villegas, M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 5891.
- [9] Belokon Y., Saghyan A., Djamgaryan S., Bakhmutov V., Belikov V. // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [10] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuzmina N.A., Ikonikov N.S., Belokon Yu. N., North M. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2000, v. 49, №8, p. 1460.
- [11] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p. 705.
- [12] Saghyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gjulumyan E.A., Tararov V.I., Belokon Yu.N. // Russian Chemical Bulletin, 1997, v. 46, №3, p.483.
- [13] Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [14] Сагиян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л., Геолчянян А.В. // Хим. ж. Армении, 2008, т.61, №3-4, с. 424.
- [15] Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Геолчянян А.В., Кочикян В.Т. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №1-2, с. 117.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՍԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.841 + 547.814.1

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ N-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)АЛКИЛАМИДОВ ГЕ-
ТЕРИЛУКСУСНЫХ И ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ**

**А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН, А. Б. САРГСЯН, А. С. ЦАТИНЯН,
О. С. НОРАВЯН, Э. А. ШИРИНЯН и Э. А. МАРКАРЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

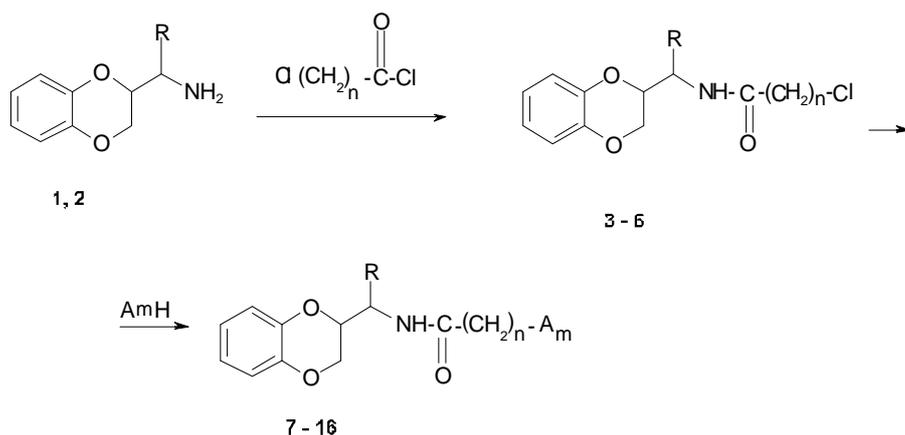
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (28-83-37). E-mail: avagal@mail.ru

Поступило 2 XII 2009

Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)метил- и 1-этиламинов с хлорангидридами хлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот получены N-замещенные амиды, которые действием циклических аминов переведены в соответствующие аминоксиды. Изучены их адрено- и симпатолитические свойства.

Библ. ссылок 7.

Как известно, производные 1,4-бензодиоксана обладают выраженными антиаритмическими и антиадренергическими свойствами [1-3]. Нами продолжены исследования в этой области, а именно, осуществлен синтез новых аминоксидов, в которых 1,4-бензодиоксановое ядро связано с азотсодержащими гетероциклами – пиперидином, пирролидином и морфолином, посредством амидоалкильного фрагмента, при этом последний также варьировался. Синтез осуществлен по следующей схеме:



1: R=H; **2:** R=CH₃; **3:** R=H, n=1; **4:** R=CH₃, n=1; **5:** R=H, n=2;
6: R=CH₃, n=2; **7:** R=H, n=1, Am=-N(CH₂)₄; **8:** R=H, n=1, Am=-N(CH₂)₅; **9:** R=H, n=1, Am=-N(CH₂)₄O;
10: R=CH₃, n=1, Am=-N(CH₂)₅; **11:** R=CH₃, n=1, Am=-N(CH₂)₄O; **12:** R=H, n=2, Am=-N(CH₂)₄;
13: R=H, n=2, Am=-N(CH₂)₅; **14:** R=H, n=2, Am=-N(CH₂)₄O; **15:** R=CH₃, n=2, Am=-N(CH₂)₄;
16: R=CH₃, n=2, Am=-N(CH₂)₅; **17:** R=CH₃, n=2, Am=-N(CH₂)₄O.

Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)метил- и 1-этиламинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты при 0-5°C в присутствии основных агентов (пиридина, ТЭА) синтезированы хлорамиды **3, 4**, которые действием пирролидина, пиперидина и морфолина переведены в соответствующие аминоксиды **7 -11**. Установлено, что реакция алкилирования протекает с высокими выходами при кипячении вышеуказанных хлорамидов с двухкратным избытком циклических аминов в смеси этанол-диоксан (10:1) в присутствии каталитических количеств К].

Ранее нами сообщалось [1], что замещенные аминоксидные производные β-пропионовой кислоты были синтезированы взаимодействием N-замещенных амидов акриловой кислоты с первичными аминами. Однако на примере пиперидинового производного показано, что реакция присоединения циклических аминов по двойной связи протекает с низкими выходами. По этой причине целевые аминоксиды с фрагментами циклических аминов нами были синтезированы по вышеприведенной схеме с более высокими выходами. По аналогии взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)алкиламинов **1, 2** с хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты были получены хлорамиды **5, 6**, которые далее переведены в соответствующие аминоксиды **12 -17**. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР ¹H спектров, чистота проверена хроматографически.

Изучены β-адреноблокирующее, симпатолитическое и адренолитическое действия синтезированных соединений. Для оценки свойств соединений воздействовать

на β_1 - и β_2 -адренорецепторы сердца и сосудов использовали *in vivo* метод, основанный на влиянии адренопозитивных веществ на положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина [4]. О симпатолитических свойствах судили, сравнивая реакции изолированного семявыносящего протока крыс на трансмуральное электрическое раздражение. Для выявления α -адренолитических свойств регистрировались амплитуды сокращений семяпротока, вызванные норадреналином, в контрольных опытах и при применении испытуемых препаратов. Регистрация проводилась на 10-ой и на 60-ой минутах после воздействия соединений на изолированный инкубируемый орган [5].

Выявлено, что в основном соединения не обладали β -адреноблокирующими свойствами, а также свойством угнетать проведение импульсов через симпатические нервы и блокировать α -адренорецепторную реакцию органа на экзогенный норадреналин. Лишь одно соединение – N-1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин пиперидин-1-илуксусной кислоты (№10), проявляло начальную, относительно высокую симпатоблокирующую активность (более 86-30%), которая снижалась почти вдвое при последующей 60-минутной инкубации органа.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на “Varian Mercury-300” в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе бензол–ацетон, 3:1. Проявитель – пары йода.

(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-метиламин (1) получен по методу [6], **1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (2)** – по методу [7].

Общая методика синтеза N-(1,4-бензодиоксан-2-ил)алкиламинов хлоруксусной и β -хлорпропионовой кислот (3-6). К бензольному раствору 0,05 *моля* хлорангидрида хлоруксусной или β -хлорпропионовой кислот, охлажденному до 5°C, прикапывают смесь 0,05 *моля* амина (**1** или **2**) и 4,0 г (0,05 *моля*) пиридина, оставляют на ночь. Реакционную смесь промывают 5% HCl, затем H_2O , 10% раствором NaOH и снова водой. Бензольный раствор сушат сульфатом натрия, бензол отгоняют, остаток кристаллизуют и перекристаллизовывают из гексана.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил-метил)амид хлоруксусной кислоты (3). Выход 56%, т.пл. 101-102°C. R_f 0.58. Найдено, %: С 54.08; Н 5.44; N 5.28. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN O}_3$. Вычислено, %: С 54.65; Н 5.00; N 5.79. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1640 (O=C-N), 1500, 1600 (аром.)

N-1-(Бензодиоксан-2-ил)-этиламин хлоруксусной кислоты (4). Выход 48%, т.пл. 93-94°C. R_f 0.42. Найдено, %: С 56.70; Н 5.28; N 5.52. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 56.36; Н 5.47; N 5.47. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 1645 (O=C-N), 1500, 1600 (аром.).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-метиламид β-хлорпропионовой кислоты (5). Выход 51%, т. пл. 80-81°C. R_f 0.51. Найдено, %: С 56.84; Н 5.34; N 5.17. C₁₂H₁₄ClNO₃. Вычислено, %: С 56.36; Н 5.47; N 5.47. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3300 (NH), 1640 (O=C-N), 1490,1600 (аром.)

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этиламид β-хлорпропионовой кислоты (6). Выход 46%, т. пл. 107-108°C. R_f 0.41. Найдено, %: С 57.46; Н 5.61; N 5.45. C₁₃H₁₆ClNO₃. Вычислено, %: С 57.88; Н 5.93; N 5.19. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3350 (NH), 1645 (O=C-N), 1600,1500 (аром.).

Синтез N-(1,4-бензодиоксан-2-ил)метиламида пирролидин-1-илуксусной кислоты (7). Смесь 1,2 г (0.05 моля) соединения **3**, 0.7 г (0.1 моля) пирролидина и 2-3 кристалликов KJ нагревают при 75-80°C в 50 мл смеси этанол-диоксан (10:1) в течение 10-12 ч, после чего отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 30 мл бензола и 5% водный раствор HCl до кислой реакции. Водный слой отделяют, подщелачивают 10% раствором NaOH и экстрагируют бензолом. Сушат над безводным сульфатом натрия, бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана. Выход соединения **7** 53%, т. пл. 115-116°C. R_f 0.32. Найдено, %: С 65.32; Н 7.54; N 10.44. C₁₅H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 65.20; Н 7.24; N 10.13. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.80 (м, 4H, β-CH₂, C₄H₈N); 2.59 (м, 4H, α-CH₂, C₄H₈N); 3.05 и 3.07 (два д., 2H, J_{ab}= 15.8, CH₂CO); 3.45 (т, 2H, J=6.0, CH₂NH); 3.88 (дд, 1H, J₁= 11.3, J₂= 7.3, OCH₂); 4.20 (м, 1H, OCH); 4.26 (дд, 1H, J₁= 11.3, J₂= 2.3, OCH₂); 6.71-6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.67 (шир. т, J = 6.0, NH).

Все остальные аминоксиды **8-17** получены аналогично.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид пиперидин-1-илуксусной кислоты (8). Выход 54 %, т. пл. 122-123°C. R_f 0.58. Найдено, %: С 66.07; Н 7.84; N 10.11. C₁₆H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 66.23; Н 7.58; N 9.64. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.44 (м, 2H) и 1.60 (м, 4H, β,γ-CH₂, C₅H₁₀N); 2.44 (м, 4H, α-CH₂, C₅H₁₀N); 2.86 и 2.88 (два д, J_{ab}= 12.5, CH₂CO); 3.37-3.55 (м, 2H, CH₂NH); 3.88 (дд, 1H, J₁= 11.2, J₂= 7.1, OCH₂); 4.21 (м, 1H, OCH); 4.26 (дд, 1H, J₁=11.2, J₂=2.3, OCH₂); 6.73-6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.67 (шир. т, 1H, J= 5.8, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид морфолин-1-илуксусной кислоты (9). Выход 49 %, т. пл. 110-111°C. R_f 0.42. Найдено, %: С 61.40; Н 7.05; N 9.87. C₁₅H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 61.63; Н 6.85; N 9.59. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.50 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.93 (с, 2H, CH₂CO); 3.45 (м, 2H, CH₂NH); 3.64 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.89 (дд, 1H, J₁= 11.0, J₂=7.2, OCH₂); 4.18-4.29 (м, 2H, OCH₂ и OCH); 6.72-6.83 (м, 4H, C₆H₄); 7.77 (шир. т, 1H, J~6.0, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этиламид пиперидин-1-илуксусной кислоты (10). Выход 52 %, т. пл. 55-56°C. R_f 0.38. Найдено, %: С 67.32; Н 7.71; N 9.00. C₁₇H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 67.10; Н 7.89; N 9.21. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: два изомера, 1/1: 1.26 (д, 1.5 H, CH₃, J=6.5); 1.33 (д, 1.5 H, CH₃, J= 6.8); 1.38-1.66 (м, 6H, β и γ-CH₂, C₅H₁₀N); 2.43 (м, 4H, α-CH₂, C₅H₁₀N); 2.81 (д, 1H, NCH₂, J= 15.6); 2.86 (д, 1H, NCH₂, J=

15.6); 3.77 (дд, 0.5 Н ОСН₂, J₁=11.4, J₂=8.7); 3.88 (дд, 0.5 Н, ОСН₂, J₁=11.3, J₂=7.9); 4.02-4.31 (м, 3Н, NCH, OCH и ОСН₂); 6.72-6.84 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.36 (д, 0.5 Н, NH, J=8.4); 7.50 (д, 0.5 Н, NH, J=7.9).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этилаид морфолин-1-илуксусной кислоты (11). Выход 54%, т. пл. 95-96°C. R_f 0.42. Найдено, %: С 62.41; Н 6.92; N 9.32. С₁₆Н₂₂Н₂О₄. Вычислено, %: С 62.75; Н 7.18; N 9.14. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: два изомера, 85/15%, основной изомер: 1.27 (д,3Н, СН₃,J=6.4); 2.45-2.50 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 2.91 (с, 2Н, СОСН₂); 3.65 (м, 4Н, О(СН₂)₂); 3.88 (дд,1Н,ОСН₂, J₁=11.4, J₂=7.5); 4.02 – 4.13 (м, 2Н, NCH и OCH); 4.25 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=1.9); 6.73-6.80 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.57 (д, 1Н, NH, J=8.3).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метилаид β-пирролидин-1-илпропионовой кислоты (12). Выход 57 %, т. пл. 68-69°C. R_f 0.45. Найдено, %: С 66.54; Н 7.37; N 9.21. С₁₆Н₂₂Н₂О₃. Вычислено, %: С 66.23; Н 7.58; N 9.64. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 1.72 (м, 4Н, β-СН₂, С₄Н₈Н); 2.27 (т, 2Н, NCH₂, J=6.9); 2.49 (м, 4Н, α-СН₂, С₄Н₈Н); 2.66 (т, 2Н, СН₂СО, J=6.9); 3.35 (дт, 1Н, СН₂НН, J₁=13.9, J₂=5.9); 3.46 (ддд, 1Н, СН₂НН, J₁=13.9, J₂=6.0, J₃=5.4); 3.89 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=7.5); 4.16 (м, 1Н, OCH); 4.25 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=2.3); 6.71-6.80 (м,4Н, С₆Н₄); 8.20 (шир.т, 1Н, NH, J=5.7).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метилаид β-пиперидин-1-илпропионовой кислоты (13). Выход 55 %, т. пл. оксалата 162-164°C. R_f 0.41. Найдено, %: С 66.85; Н 8.12; N 9.50. С₁₇Н₂₄Н₂О₃. Вычислено, %: С 67.11; Н 7.89; N 9.21. Спектр ЯМР ¹Н оксалата, δ, м. д., Гц: 1.57 (м, 2Н) и 1.78 (м, 4Н, β, γ-СН₂, С₅Н₁₀Н); 2.60 (т,2Н, СОСН₂, J=7.1); 3.00 (м, 4Н, α-СН₂, С₅Н₁₀Н); 3.14 (т, 2Н, NCH₂, J=7.1); 3.35 (дт, 1Н, NHСН₂, J₁=13.8, J₂=6.0); 3.46 (дт, 1Н, NHСН₂,J₁=13.8, J₂=6.2); 3.90 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=2.2); 6.55 (ш, СООН); 6.70-6.82 (м, 4Н, С₆Н₄); 8.40 (т, 1Н, NH, J=5.8).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метилаид β-морфолин-1-илпропионовой кислоты(14). Выход 52 %, т. пл. 71-72°C. R_f 0.51. Найдено, %: С 63.12; Н 7.38;N 9.47. С₁₆Н₂₂Н₂О₄. Вычислено, %:С 62.75; Н 7.18; N 9.14. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 2.26 (тд, 2Н, СОСН₂, J₁=6.8, J₂=2.0); 2.40 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 2.56 (т,2Н, NСН₂СН₂, J=6.8); 3.35 (дт, 1Н, СН₂НН, J₁=13.9, J₂=5.9); 3.46 (дт, 1Н, СН₂НН, J₁=13.9, J₂=5.9); 3.55 (м, 4Н, О(СН₂)₂); 3.92 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=7.6); 4.17 (м, 1Н, OCH); 4.28 (дд, 1Н, ОСН₂, J₁=11.4, J₂=2.3); 6.71-6.81 (м, 4Н, С₆Н₄); 8.10 (т, 1Н, NH, J=5.9).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этилаид β-пирролидин-1-илпропионовой кислоты (15). Выход 48%, т. пл. оксалата 117-118°C. R_f 0.33. Найдено, %: С 67.32; Н 8.12; N 9.55. С₁₇Н₂₄Н₂О₃. Вычислено, %: С 67.10; Н 7.89; N 9.21. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: два изомера ~1/1:1.25 (д, 1.5Н, СН₃, J=6.6); 1.28 (д, 1.5Н, СН₃, J=7.0); 1.64 (м, 2Н) и 1.75 (м, 2Н, β-СН₂, С₄Н₈Н); 2.17-2.33 (м,2Н, NCH₂); 2.39-2.54 (м, 4Н, α-СН₂, С₄Н₈Н); 2.56 – 2.76 (м, 2Н, СОСН₂); 3.81-4.06 (м, 2.5Н) и 4.17-4.32 (м, 1.5Н, NCH, OCH и ОСН₂); 6.71-6.82 (м, 4Н, С₆Н₄); 8.03 (д, 0.5Н, NH, J=8.3); 8.21 (д, 0.5Н, NH, J=8.6).

N-1-(1.4-Бензодиоксан-2-ил)этиламид β-пиперидин-1-илпропионовой кислоты (16). Выход 57 %, т. пл. оксалата 125-126°C. R_f 0.40. Найдено, %: С 67.66; Н 8.02; N 8.49. С₁₈Н₂₆Н₂О₃. Вычислено, %: С 67.92; Н 8.18; N 8.81. Спектр ЯМР ¹Н оксалата, δ, м. д., Гц: два изомера ~1/1 :1.25 (д, 1.5Н, СН₃, J=6.4); 1.26 (д, 1.5Н, СН₃, J=7.0); 1.58 (м, 2Н) и 1.79 (м, 4Н, β, γ-СН₂, С₅Н₁₀Н); 2.60 (м, 2Н, СОСН₂); 2.94-3.06 (м, 4Н, α-СН₂, С₅Н₁₀Н); 3.14 (м, 2Н, NСН₂); 3.82-4.09 (м, 2.5Н) и 4.17-4.31 (м, 1.5Н, NСН, ОСН и ОСН₂); 6.06 (ш, СООН); 6.73-6.84 (м, 4Н, С₆Н₄); 8.25 (д, 1Н, NH, J=8.0).

N-1-(1.4-Бензодиоксан-2-ил)этиламид β-морфолин-1-илпропионовой кислоты (17). Выход 54%, т. пл. оксалата 124-125°C. R_f 0.46. Найдено, %: С 63.46; Н 7.68; N 8.55. С₁₇Н₂₄Н₂О₄. Вычислено, %: С 63.75; Н 7.50; N 8.75. Спектр ЯМР ¹Н оксалата, δ, м. д., Гц: два изомера ~1/1: 1.26 (д, 1.5Н, СН₃, J=6.5); 1.27(д, 1.5Н, СН₃, J=6.5); 2.43 (ш, 2Н) и 2.65-2.96 (м, 6Н, СОСН₂ и N(СН₂)₃); 3.60-3.76 (м, 4Н, O(СН₂)₂); 3.83-4.36 (м, 4Н, NСН, ОСН и ОСН₂); 5.71 (ш, 2Н, СООН); 6.71-6.83 (м, 4Н, С₆Н₄); 8.06 (ш, 1Н, NH).

**ՀԵՏԵՐԻԼՔԱՑԱԽԱ- ԵՎ ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ
N-(1,4-ԲԵՆԶՈՂՈՂԻՕՔՍԱՆ-2-ԻԼ) ԱԼԿԻԼԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ**

**Ա. Ս. ԱՎԱԳՑԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ,
Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

(1,4-Բենզոդիօքսան-2-իլ)մեթիլ- և 1-էթիլամինների ու քլորքացախա- և β-քլորպրոպիոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ ստացվել են նրանց N-տեղակալված ամիդները, որոնք ցիկլիկ ամինների՝ պիրոլիդինի, պիպերիդինի և մորֆոլինի, ազդեցությամբ վերածվել են համապատասխան ամինաամիդների: Ուսումնասիրվել են ադրենո- և սիմպատոլիտիկ հատկությունները:

**SYNTHESIS AND STUDY OF N-(1,4-BENZODIOXAN-2-YL)ALKYLAMIDES OF
HETERYLACETIC AND PROPIONIC ACIDS**

**A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN, A. S. CATINYAN,
O. S. NORAVYAN, E. A. SHIRINYAN and E. A. MARGARYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of N-(1,4-benzodioxan-2-yl)methyl- and 1-ethylamines with chlorides of chloroacetic and β -chloropropionic acids N-substituted chloramides have been synthesized. By reaction of the latter with cyclic amines corresponding aminoamides-pyrrolidine, piperidine and morpholine have been obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Ширинян. Э.А.* // Вестник института им. Меграбяна, 2006, №2, с. 16.
- [2] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А.* // Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с. 925.
- [3] *Mayer P., Brunel P., Chaplain C.* // J. Med. Chem., 2000, v. 43, p. 3653.
- [4] *Норавян О.С., Авакян О.М.* // Журнал экспер. и клин. мед., 1976, №8, с. 8.
- [5] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [6] *Landi-Vittory R., Mariny-Bettolo G.* // Croat. Chem. Acta, 1957, v. 29, p.363 /C.A. 53:16137d (1959).
- [7] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J. Med. Pharm. Chem., 1962, v.5 (6), p.1285.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՍԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.322.542.943

ЖИДКОФАЗНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ГЕМ-ДИХЛОРВИНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫМ
КИСЛОРОДОМ

Р. Б. БАЯТЯН, Б. Э. БАЯТЯН и М. Л. ЕРИЦЯН

Экспертный центр Республики Армения

Армения, 0019, Ереван, ул. А.Сероби, 18

E-mail: expertise-center@yandex.ru

Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна

Армения, 0010, Ереван, пр. Тигран Меци, 17

E-mail: rectora@nt.am www.contact.am.

Поступило 18 II 2009

Изучено некаталитическое жидкофазное окисление производных гем-дихлорвинильных соединений молекулярным кислородом. Определены состав и молекулярные массы образовавшихся хлоролигоэфиров в процессе окисления.

Табл. 1, библи. ссылок 19.

Хлоролигоэфиры представляют практический интерес как полупродукты синтеза α -хлор- ω -оксикарбоновых, α -хлор- и α -аминодикарбоновых кислот, ненасыщенных сложных полиэфиров. Они также являются основными компонентами для получения пластмассы, пленок, лаков, клеев, волокон, пропитывающих материалов и т.д. [1, 2].

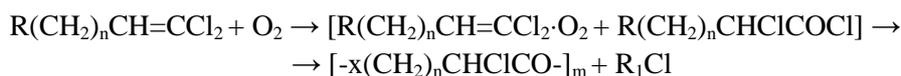
Данных о жидкофазном окислении (ЖФО) гем-дихлорвинильных соединений (ДХВС), содержащих окси-, amino- и ацетоксигруппы, молекулярным кислородом (МК) в литературе мало [3-9]. В имеющихся работах отмечается, что при окислении указанных соединений молекулярным кислородом образуются с довольно высокими выходами мономерные соединения с концевыми гидроксильными и сложноэфирными группами. Авторами работы [6] показано, что при окислении надкислотами 1,1-дихлорвинильных соединений, содержащих α -окси-, алкокси-, ацетокси- и фта-

лимидогруппы, получают α -окси-(алкокси-, ацетокси-, фталимидо)- α -хлоркарбоновые кислоты.

В работах [10,12,18,19] отмечается, что окисление 1,1-дихлор-, 1,1-бромхлор- и 1,1-дибромвинильных соединений МК протекает высокоселективно, и в результате с высокими выходами образуются галогенангидриды α -галогенкарбоновых кислот. Представляет определенный интерес изучение реакции окисления хлорвинильных соединений МК, содержащих реакционноспособные функциональные группы HO, NH₂, AcO, с целью выявления общего механизма ЖФО галогенвинильных соединений.

В связи со сказанным нами исследовано окисление 1,1-дихлор-5-окси-(**1**), 1,1-дихлор-5-амино-(**2**), 1,1-дихлор-5-ацетоксипентенов (**3**), 1,1-дихлор-7-окси-(**4**), 1,1-дихлор-7-амино-(**5**), 1,1-дихлор-7-ацетоксигептенов (**6**) молекулярным кислородом.

Установлено, что окисление соединений **1-6** проходит по двойной связи, однако по сравнению с другими галогенолефинами [10,12] количество образующихся пероксидов незначительно. Полученные данные объясняются, по всей вероятности, тем, что окисление соединений **1-6** в галогеноксираны (пероксиды) и их превращение в галогенолигоэфиры происходят по синхронному механизму, т.е. образующиеся в ходе окисления (ДХВС) хлороксираны-хлорангидриды легко взаимодействуют с имеющимися в соединениях **1-6** реакционноспособными группами HO, NH₂, AcO, образуя хлорлигоэфиры по схеме:



где R=HO, NH₂, CH₃COO^{*}; X=O, NH; R₁=H, CH₃CO-; n=3, 5; m=13-18.

(На примере окисления 1,1-дихлор-5-ацетоксипентена (**3**) показано, что полученный оксидат представляет собой смесь хлорангидрида α -хлор- δ -ацетоксивалериановой кислоты (**7**) и олигоэфира α -хлор- δ -оксивалериановой кислоты (**8**) в соотношении 1:1. Одновременно нами установлено, что чистый хлорангидрид α -хлор- δ -ацетоксивалериановой кислоты (**7**), при стоянии в течение 48 ч при 20°C полностью превращается в хлорлигоэфир с молекулярной массой 2000-2500. По-видимому, это объясняется тем, что примеси, содержащиеся в оксидате, частично препятствуют реакции поликонденсации.

Экспериментальная часть

Исходные ДХВС **1-3** и **5** получены согласно [6,8], ХВС **4** и **6** – по разработанным нами методикам [9], их физико-химические константы совпадают с литературными.

ЖФО ДХВС 1-4 проводили в интервале температур 20-100 °С на лабораторной установке при скорости подачи кислорода 2-5 л·ч⁻¹.

Анализ исходных веществ и продуктов разложения олигоэфиров проводили на приборе "Цвет-800", детектор по теплопроводности. Колонка стеклянная (2 м х 3 мм), неподвижная фаза OV-17; 5% на Inerton super (0,16-0,20 мм), температура колонки 50-250 °С, газ-носитель – He (40-60 мл · мин⁻¹). Молекулярные массы хлоролигоэфиров определяли методом криоскопии [17] по формуле:

$$M=1000 \cdot q_2 \cdot K / q_1 \cdot \Delta T$$

где K – криоскопическое постоянное; q₂ и q₁ – массы олигоэфиров и растворителя, г; ΔT – разность температур замерзания раствора и растворителя. В качестве растворителя для криоскопических измерения использован диоксан (K=4,63).

1,1-Дихлор-7-ацетоксипентен-1 (4). К раствору 203.4 г (1.01 моля) 1,1-дихлор-7-ацетокси-1-гептена в 256 мл метанола добавляли 3.2 мл концентрированной соляной кислоты (d=1.15) и кипятили в течение 15 ч. После отгонки растворителей (метанол и метилацетат) к остатку прибавляли 200 мл метанола, 4 мл конц. соляной кислоты и снова кипятили 8 ч. Растворители удаляли, остаток сушили и перегоняли. Выход 132 г (79.8%), т.кип. 107-109(С (2 мм рт ст), D₄²⁰ 1.1586, n_D²⁰ 1.4870 [9]. Чистота препарата (ГЖХ) 99.7%.

Синтез 1,1-дихлор-7-ацетокси-1-гептена (6). Смесь 356.4 г (1.8 моля) 1,1,7-трихлоргептена, 143.5 г безводного уксуснокислого натрия, 44.2 мл ледяной уксусной кислоты и 7.4 мл абс. пиридина кипятили 30 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали водой (150-200 мл). Отделяли органический слой, водный экстрагировали хлороформом (350 мл), присоединяли к основной части, сушили над серноокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли. Выход 304.5 г (83.5%), т.кип. 109-110 °С (2 мм рт ст), D₄²⁰=1.1320, n_D²⁰=1.4680 [9] Чистота препарата (ГЖХ) 99.8%.

Общее описание получения хлоролигоэфиров. В стеклянный реактор диаметром 25 мм, высотой 35 см, снабженный пористым барботером, обратным холодильником, пробоотборником, загружали свежеперегнанное гем-дихлорвинильное соединение и помещали в термостат. Поддерживая температуру 70 °С, подавали технический кислород со скоростью 2-4 л·ч⁻¹ (для очистки кислород проходил через две U-образные ловушки и склянки Тищенко). Одну из трубок заполняли едким кали, другую – CaCl₂, склянку – P₂O₅, после чего ставили ловушку. Проходя через эту систему, кислород поступал в реактор. Все части системы соединяли резиновыми трубками. Окончание реакции определяли методом ГЖХ по исчезновению пика исходного ДХВС.

Хлорангидрид α -хлор- δ -ацетоксивалериановой кислоты (7). В реактор загружали 197 г 1,1-дихлор-5-ацетокси-1-пентена (3) и, поддерживая температуру 70 °С, подавали кислород (3 л(ч-1) в течение 200 ч. Получили 180 г оксидата, перегонкой из него выделяли хлорангидрид α -хлор- δ -ацетоксивалериановой кислоты. Выход 93,6 г (42,1%), т.кип. 125-127°С (15 мм рт ст), D_{420} 1.2780, n_{D20} 1.4660 [14]. После перегонки в колбе осталась вязкая, прозрачная жидкость с желтоватым оттенком. Выход полученного олигоэфира 83.4 г (51.9%), n_{D20} 1.4880, средняя молекулярная масса – 2000-2500. ИК спектр, ν , см-1: 1763, 1735 (C=O), 1250 (C-O-C), 1624 (C=CH₂).

α -Хлор- δ -ацетоксивалериановая кислота (8). 30 г оксидата, полученного окислением 1,1-дихлор-5-ацетокси-1-пентена (3), обрабатывали 10(раствором карбоната натрия, водный слой отделяли, подкисляли, экстрагировали эфиром (2x100 мл) и сушили над серноокислым магнием. После удаления растворителя остаток перегоняли. Выход 13.7 г (50.2%), т.кип. 163-165(С (2 мм рт ст), D_4^{20} 1.3450, n_D^{20} 1.4840 [14]. Эфирный слой отделяли от водного, сушили над серноокислым магнием. После удаления растворителя получили 60 г (31.7%) вязкой прозрачной жидкости с желтоватым оттенком, представляющей собой олигоэфир, n_D^{20} 1.4860, средняя молекулярная масса – 2000-2500. ИК-спектр, ν , см¹, 1763, 1735 (C=O), 1624 (C=CCl₂), 1250 (C-O-C).

α -Хлор- δ -оксивалериановая кислота (9). К 15.0 г олигоэфира, полученного окислением 1,1-дихлор-5-окси-1-пентена (1) или 1,1-дихлор-5-ацетокси-1-пентена (3), прибавляли 60 мл уксусной кислоты и 5 мл конц. соляной кислоты. Смесь кипятили 10 ч и оставляли на ночь. После удаления воды, соляной и уксусной кислот (водоструйный насос) остаток перегоняли. Выход 12.6 г (73.8%), т.кип. 155-157°С (3 мм рт ст), D_4^{20} 1.2780, n_D^{20} 1.4690 [16].

Олигоэфир α -хлор- δ -оксивалериановой кислоты. В реактор загружали 31 г 1,1-дихлор-5-окси-1-пентена (1) и, поддерживая температуру 70 °С, подавали кислород (3 л.ч⁻¹) в течение 200 ч. Получили 19.8 г (82.7%) олигоэфира, представляющего собой вязкую, прозрачную жидкость с желтоватым оттенком, n_D^{20} 1.5089, средняя молекулярная масса – 2000-2500. ИК спектр, ν , см¹, 1763, 1735 (C=O), 1624 (C=CCl₂), 1250 (C-O-C).

α -Хлорглутаровая кислота (10). Смесь 21.2 г α -хлор- δ - ацетоксивалериановой кислоты (8) или хлорангидрида (7) и 22.5 мл концентрированной азотной кислоты ($d=1.42$) оставляли на 60 ч при комнатной температуре в закрытой колбе. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали хлороформом. Выход 13.5 г (77%), т. пл. 96(С (15(.

б) Смесь 5.0 г олигоэфира, полученного окислением 1,1-дихлор-5-ацетокси-1-пентена (3) и 5 мл азотной кислоты ($d=1.42$), оставляли на 72 ч при комнатной температуре в закрытой колбе. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали хлороформом. Получили 13.2 г (73.8%) α -хлорглутаровой кислоты. Т.пл. 96°С [15].

Окислением азотной кислотой ($d=1.42$) 16.0 г олигоэфира, полученного окислением молекулярным кислородом 1,1-дихлор-7-ацетоксигептена-1 (6), получили 16,0 г (82%) α -хлорпимелиновой кислоты (11). Т.пл. 89-90°С [16].

Результаты окисления соединений 2,4-6 приведены в таблице.

Таблица

Окисление соединений $R(CH_2)_nCH=CCl_2$ кислородом (5 л·ч⁻¹) при 70°С и физико-химические константы полученных олигоэфиров

R	n	ДХВС, г (моль)	Продолжительность окисления, ч	Количество непрореагировавшего ХВС, г (%)	Выход олигомера, г (%)	Молекулярная масса, у. е.
H ₂ N	3	30.8 (0.2)	150	1.9 (6.17)	20.6 (77.2)	2000-2500
HO	5	36.6 (0.2)	200	1.5 (1.10)	25.5 (78.5)	2000-2500
H ₂ N	5	36.4 (0.2)	190	2.5 (6.86)	25.9 (80.1)	2000-2500
AcO	5	22.5 (0.1)	250	1.7 (7.55)	16.2 (79.2)	2000-2500

Структуры полученных олигоэфиров подтверждены физико-химическими методами.

Таким образом, показано, что жидкофазное окисление гем-дихлорвинильных соединений, содержащих окси-, amino- и ацетоксигруппы, молекулярным кислородом в интервале температур 20-100°С (70°С) приводит к образованию олигоэфиров гипотетических α -хлор- ω -оксикарбоновых кислот с молекулярными массами 2000-2500 у.е. Установлено, что окисление проходит только по двойной связи, а образующиеся при этом хлороксираны-хлорангидриды конденсируются с функциональными группами (HO, H₂N, AcO), образуя хлоролигоэфиры. Показано также, что при окислении полученных олигоэфиров азотной кислотой ($d \geq 1.45$) образуются соответствующие α -хлордикарбоновые кислоты.

ՀԵՄ-ԴԻՔԼՈՐՎԻՆԻԼԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՇՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՅՈՒՄԱՆ ՄՈԼԵԿՈՒԼՅԱՐ ԹԹՎԱԾՆՈՎ

Ռ. Բ. ԲԱՅԱԹՅԱՆ, Բ. Է. ԲԱՅԱԹՅԱՆ և Մ. Լ. ԵՐԻՑՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է օքսի-, ամինա- և ացետօքսիլմբեր պարունակող դիքլորվինիլային միացությունների ոչ կատալիտիկ օքսիդացումը մոլեկուլյար թթվածնով, որի արդյունքում ստացվել են քլորօլիգոէթերներ, որոնց բազայի վրա սինթեզվել են ω -օքսի- և ω -ամինա- α -քլորկարբոնաթթուներ:

LIQUID PHASE OXIDATION OF HEM-DICHLOROVINYL COMPOUNDS INVOLVING OXY-, AMINO- AND ACETOXY- GROUPS BY MOLECULAR OXYGEN

R.B.BAYATYAN, B.E. BAYATYAN AND M.L. YERITSYAN

Expertise Center of RA
18 A.Serobi Str., Yerevan, 0019, Armenia
E-mail: expertise-center@yandex.ru

Liquid phase non catalytic oxidation of hem-dichlorovinyl derivatives is studied. It was shown that liquid phase oxidation of hem-dichlorovinyl derivatives involving oxy-, amino- and acetoxy-groups by molecular oxygen at 20-100°C (70°C) led to the formation of oligoethers of hypotetic α -chloro- ω -hydroxycarboxylic acids with 2000-2500 standard unit molecular mass. It was shown that oxidation occurs only in double bonds and the products: chloroxiranes and chloranhydrides condense with the functional groups (HO, H₂N, AcO), with the formation of chloroligoethers. Furthermore, the oxidation of produced oligoethers by nitric acid ($d \geq 1.45$) led to the formation of corresponding α -chlorodicarboxylic acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Лосев И.П., Тростянская Е.Б. Химия синтетических полимеров. М., Химия, 1964, с. 640.
- [2] Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королев Г.В. // Хим. промышленность, 1962, №12, с. 870.
- [3] Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №2, с. 149.
- [4] Баятян Р.Б., Баятян Б.Э., Саакян Л.А. // Тезисы докладов Междун. конф. "Ениколоповские чтения", Ереван, 2006, с. 94.
- [5] Pericas M.A., Serratos F. // Tetrahedron Lett., 1978, v. 49, p. 4969.
- [6] Гарибян В.А., Дангян М.Т., Шахназарян Г.М. // Арм. хим. ж., 1969, т. 22, №10, с. 898.
- [7] Баятян Б.Э., Шахназарян Г.М., Авоян Р.С. // Тезисы докладов 19-ой Респ. научно-технич. конф. обществ. аспирантов, Ереван, 1983, с. 63.
- [8] новых кислот. Патент РА №2070 А2, 25.03.2008.
- [9] Баятян Б.Э., Микаелян А.Р., Восканян Э.С., Баданян Ш.О. // Тезисы докладов Научной конф. "Химическая наука Армении на пороге XXI века", Ереван, 2000, с. 50.
- [10] Баятян Р.Б., Баятян Б.Э., Саакян Л.А. // ЖПХ, 2006, т. 79, №11, с. 1870.
- [11] Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И., Фрейдлина Р.Х. // Изв. АН СССР, ОХН, 1954, №1, с. 34.
- [12] Баятян Б.Э. Автореф. дисс. "Получение α -галогенкарбоновых кислот и их производных жидкофазным окислением галогенолефинов" канд. хим. наук. М., 1987, с. 20.
- [13] Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И., Фрейдлина Р.Х. // Изв. АН СССР, ОХН, 1955, №1, с. 40.
- [14] Несмеянов А.Н., Кост В.Н., Васильева Т.Т., Фрейдлина Р.Х. // Изв. АН СССР, ОХН, 1958, №2, с. 152.
- [15] Saotoma K., Yamazaki T. // Bull. Chem. Soc. Japan, 1963, v. 36, №10, p. 1264.
- [16] Шахназарян Г.М., Восканян Л.А., Дангян М.Т. // Изв. АН Арм. ССР, ХН, 1967, т. 20, №3, с. 195.
- [17] Рафиков С.Р., Павлова С.А., Твердохлебова И.И. Методы определения молекулярных весов и полидисперсности высокомолекулярных соединений. М., Изд. АН СССР, 1963, с. 212.
- [18] Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э. // ЖПХ, 1974, т. 47, №5, с. 1187.
- [19] Шахназарян Г.М., Баятян Б.Э. // ЖПХ, 1979, т. 52, №10, с. 2307.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.466

СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ ХЕМОТАКТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕБЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ

Ю. М. ДАНГЯН, Т. О. САРГСЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН,
Э. А. ГЮЛУМЯН, Г. А. ПАНОСЯН и А. С. САГИАН

Научно-исследовательский институт биотехнологии
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374 10) 654 183 E-mail: biotech@netsys.am
Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Впервые синтезированы аналоги хемотактических ди- и трипептидов с использованием N-формилметионина и оптически чистых небелковых аминокислот – (S)- и (R)-аллилглицинов, (2S,3R)- и (2R,3S)-β-гидроксильцинов, (S)- и (R)-β-(N-бензиламино)аланинов. Пептидный синтез осуществлен методом активированных эфиров.

Библ. ссылок 7.

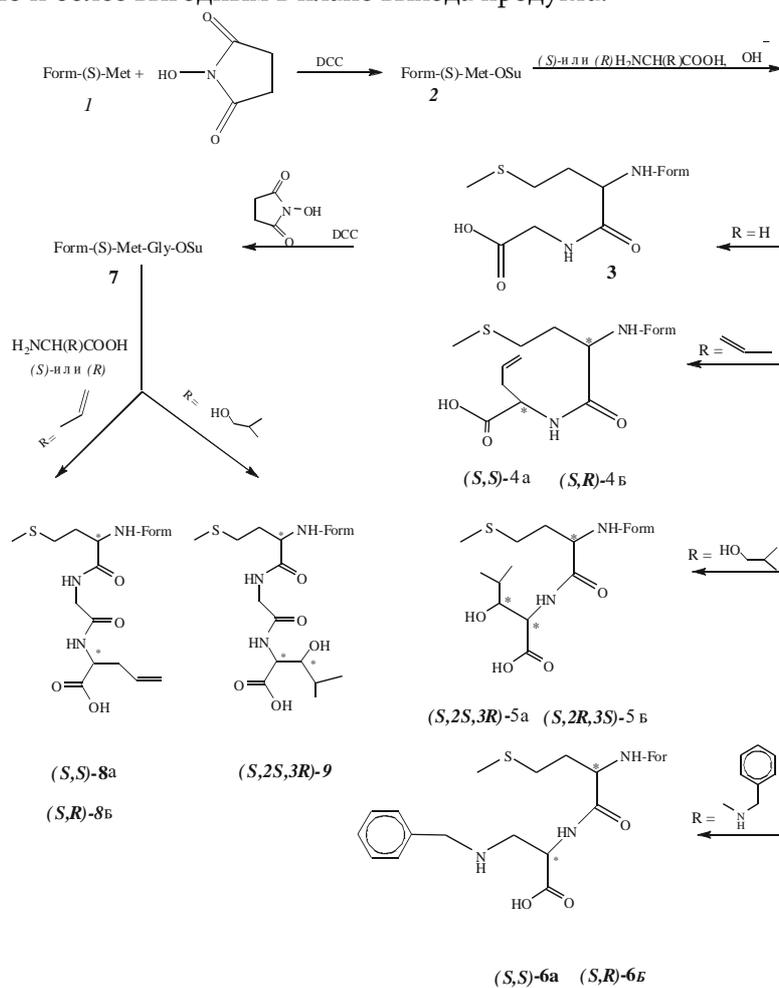
В последнее время в мире широко проводятся разработки лекарственных средств на основе пептидов и их производных. Они не ослабляют иммунную систему организма и широко используются в диагностических препаратах. Пептиды, содержащие N-формилметионильный фрагмент, обладают хемотактическим действием, т.е. регулируют миграцию лейкоцитов (гранулоцитов), и способствуют пластиночной адгезивности тромбоцитов [1-3]. Эти и другие свойства вышеуказанных пептидов обуславливают возможность создания на их основе физиологически и фармакологически активных препаратов.

В настоящее время огромный интерес представляют пептиды, в состав которых входят также неприродные аминокислоты. Области исследований физиологической активности этих пептидов многочисленны. Поэтому мы сочли актуальным изучить возможность синтеза ряда пептидов, содержащих формилметионильный фрагмент и неприродные аминокислоты [4,5]. Последние были получены методом асимметрического синтеза на основе металлокомплексного катализа и обладали высокой оптической чистотой (более 98%) что, в свою очередь, предоставляло возможность отследить наличие или отсутствие рацемизации при получении конкретного пептида.

Для синтеза пептидов нами был применен метод активированных эфиров [6,7]. В качестве аминокислот, помимо N-формил-(S)-метионина (**1**), были использованы глицин, (S)- и (R)-аллилглицины, (2S,3R)- и (2R,3S)-β-гидроксипропионы, (S)- и (R)-β-(N-бензиламино)аланины.

На первой стадии с помощью дициклогексилкарбодимида (DCC) из N-формил-метионина получали его N-оксисукцинимидный (OSu) активированный эфир **2**, который, как показано на схеме, в щелочной водно-органической среде конденсируется с разными аминокислотами с образованием соответствующих дипептидов **3**, **4а**, **4б**, **5а**, **5б**, **6а** и **6б**.

Трипептиды **8а**, **8б** и **9** были получены по той же схеме. Реакцию вели без выделения промежуточного N-оксисукцинимидного эфира, что оказалось не только проще, но и более выгодным в плане выхода продукта.



Как было отмечено выше, в реакциях были использованы аминокислоты высокой оптической чистоты. Исследование продуктов реакции методом ЯМР ^1H -спектроскопии показало, что происходит частичная рацемизация (до 15%) при образовании пептидной связи с участием оптически чистых форм β -гидроксилейцина. Разделение пептидов на оптически чистые изомеры было осуществлено методом колоночной хроматографии. По данным ЯМР ^1H , у соединения **5a**, полученного из гидроксилейцина (2S,3R)-конфигурации, сигнал протона при атоме азота (фрагмент гидроксилейцина) проявляется в более сильном магнитном поле по сравнению с сигналом того же протона для соединения **5b**, содержащего (2R,3S)-гидроксилейцин (соответственно 7.64 м.д. для соединения **5a** и 7.73 м.д. для соединения **5b**). Данное различие позволяет определить соотношение диастереомерных изомеров синтезированных пептидов методом ЯМР ^1H .

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" (проявитель – хлор-толуидин). Колоночное разделение осуществляли с помощью SiO $_2$ L 40/100.

Синтез N-формил-(S)-метионина (1). В четырехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещали 1,79 г (12 ммоль) (S)-метионина и 25 мл 98% муравьиной кислоты. Содержимое колбы перемешивали до полного растворения метионина и охлаждали до -2°C . Затем медленно, при непрерывном перемешивании, добавляли 8.5 мл (84 ммоль) уксусного ангидрида, поддерживая температуру реакционной смеси в интервале $0-5^\circ\text{C}$. Перемешивание при этой температуре продолжали еще 1 ч, после чего убрали охлаждение, давая возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. К реакционной смеси приливали 10 мл ледяной дистиллированной воды и упаривали смесь под вакуумом при 50°C . Полученный маслообразный остаток растворяли в 10 мл сухого этилацетата, осаждали целевой продукт с помощью петролейного эфира и выдерживали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 12 ч для полной кристаллизации продукта. Кристаллы отфильтровывали, сушили под вакуумом при 50°C в течение 6 ч. Выход продукта **1** 80%, т.пл. $99-100^\circ\text{C}$.

Синтез сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина (2). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 1.77 г (10 ммоль) N-формил-(S)-метионина и 1.27 г (11 ммоль) N-оксисукцинимид, растворенных в 9 мл смеси диоксан-метилен хлористый в соотношении 2/1. Содержимое колбы охлаждали до -5°C и двумя порциями добавляли 2.16 г (10.5 ммоль) дициклогесилкарбодимид, растворенного предварительно в 2 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, постепенно поднимая температуру до 20°C , и оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшуюся

ся дициклогексилмочевину отфильтровывали на фильтре Шота, промывали осадок сухим этилацетатом (3 мл) и удаляли растворитель из реакционной смеси вакуум-выпариванием при температуре не выше 50°C. Оставшееся масло последовательно растирали в изопропанол и гексане (2 мл + 2 мл) и оставляли на ночь в холодильнике. На следующий день растворитель декантировали, оставшееся масло промывали гексаном (3 мл) и сушили под вакуумом при 35-40°C. Выход продукта 270%. Хроматографический контроль проводили с помощью ТСХ в системе растворителей хлороформ-этилацетат-метанол, 2:4:1.

Синтез N-формил-(S)-метионилглицина (3). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.09 г (1.7 ммоль) глицина, 2.5 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.11 г (1.3 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 5 мл диоксана и перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч. На следующий день к содержимому колбы приливали 5 мл этилацетата, 2 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и добавляли 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетом (два раза по 10 мл). Объединенные органические фракции сушили безводным сульфатом натрия, декантировали и упаривали в вакууме. Целевой продукт кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан, фильтровали и высушивали под вакуумом при 50-60°C. Выход продукта 3 в расчете на сукцинимидный эфир 68%, т.пл. 130-131°C. Найдено, %: С 41.45; Н 6.51; N 12.43. C₈H₁₄ N₂O₄S. Вычислено, %: С 41.02; Н 6.02; N 11.96. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.81 (м., 1H) и 1.96 (м., 1H, CH₂-CH); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.46 (м., 2H, SCH₂); 3.74 (д.д., 1H, ²J=17.5, ³J=5.8) и 3.78 (д.д., 1H, ²J=17.5, ³J=5.8, NCH₂); 4.51 (т.д., 1H, ³J=8.3, ³J=5.4, NCH); 8.00 (д., 1H, ³J=1.5, CHO); 8.11 (д.д., 1H, ³J=5.4, ³J=1.5, NH); 8.12 (т., 1H, ³J=5.8, CH₂NH); 11.20 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(S)-аллилглицин (4a). Синтез проводили аналогично синтезу пептида 3, с той разницей, что вместо глицина использовали 0.2 г (1.7 ммоль) (S)-аллилглицина. Целевой продукт 4a кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан. Выход продукта в расчете на сукцинимидный эфир 65%, т.пл. 159-161° С. Найдено, %: С 54.95; Н 7.91; N 12.01. C₁₁H₁₈ N₂O₄S. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.48; N 11.56. Спектр Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.82 (м., 1H) и 1.94 (м., 1H, CH₂CH); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.37÷2.57 (м., 4H, SCH₂ и CH₂CH=CH₂); 4.29 (т.д., 1H, ³J=7.8, ³J=5.2, NCH); 4.51 (т.д., 1H, ³J=8.1, ³J=5.4, NCH); 5.05 (д.к., 1H, ³J=10.2, ⁴J=1.5) и 5.11 (д.к., 1H, ³J=17.0, ⁴J=1.5, =CH₂); 5.77 (д.д.т., 1H, ³J=17.0, ³J=10.2, ³J=6.9, =CH); 7.96 (д., 1H, ³J=7.9, NH); 7.99 (д., 1H, ³J=1.8, CHO); 8.08 (д.д., 1H, ³J=8.6, ³J=1.8, NH); 12.34 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(R)-аллилглицин (4b). Синтез (*S,R*)-диастереомера N-формилметионилаллилглицина осуществляли по методике, аналогичной методике синтеза (*S,S*)-диастереомера **4a**. Выход продукта **4b** в расчете на сукцинимидный эфир 65%, т.пл. 161-163° С. Найдено, %: С 55.04; Н 8.01; N 11.91. C₁₁H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.48; N 11.56. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.78 (м., 1H) и 1.91 (м., 1H, CH₂); 2.05 (с., 3H, SCH₃); 2.41 (м., 2H, SCH₂); 2.50÷2.60 (м., 2H, CH₂CH=CH₂); 4.33 (т.д., 1H, ³J 8.1, ³J 4.9, NCH); 4.55 (т.д., 1H, ³J=8.3, ³J=5.4, NCH); 5.05 (д.к., 1H, ³J=10.0, ⁴J=1.5) и 5.11 (д.к., 1H, ³J=17.0, ⁴J=1.5, =CH₂); 5.74 (д.д.т., 1H, ³J=17.0, ³J=10.0, ³J=7.0, =CH); 7.99 (д., 1H, ³J=1.5, CHO); 8.08 (д.д., 1H, ³J=8.6, ³J=1.5, NHCHO); 8.10 (д., 1H, ³J=8.1, NH); 12.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионил-(2S,3R)-β-гидроксилейцина (5a). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.24 г (1.7 ммоль) (2S,3R)-β-гидроксилейцина, 2.5 мл 0,5 М раствора NaOH и 0.11 г (1.3 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли 0,5 г (1,8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 5 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата, 3 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный слой два раза экстрагировали этилацетатом (по 5 мл). Объединенный органический слой сушили безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом досуха при 50°С. Конечный вязкий продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля L-40/100, элюент – метанол-хлороформ-этилацетат в соотношении 1/6/6, соответственно. Выход продукта **5a** в расчете на сукцинимидный эфир 45%. Найдено, %: С 47.55; Н 7.81; N 9.61. C₁₂H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 47.05; Н 7.23; N 9.14. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.83 (д., 3H, ³J=6.6, CH₃) и 0.96 (д., 3H, ³J=6.6, CH₃); 1.6 (д.сп., 1H, ³J=9.0, ³J=6.6, CH(CH₃)₂); 1.89-2.02 (м., 2H, CH₂); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.49 (м., 2H, CH₂); 3.54 (д.д., 1H, ³J=9.0, ³J=2.5, CHOH); 4.46 (д.д., 1H, ³J=9.0, ³J=2.5, CHN); 4.46 (ш., 1H, OH); 4.54 (д.д.д., 1H, ³J=8.5, ³J=7.6, ³J=5.5, CHN); 7.64 (д., 1H, ³J=9.0, NH); 8.01 (д., 1H, ³J=1.5, CHO); 8.10 (д.д., 1H, ³J=8.5, ³J=1.5, NH); 10.2 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионил-(2R,3S)-β-гидроксилейцин (5b). Синтез (2R,3S)-N-изомера формилметионил-β-гидроксилейцина (**5b**) осуществляли по методике, аналогичной методике синтеза (2S,3R)-изомера N-формил-(S)-метионил-(R,S)-β-гидроксилейцина (**5a**). Выход продукта в расчете на исходный сукцинимидный эфир 50%. Найдено, %: С 47.65; Н 7.61; N 9.47. C₁₂H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 47.05; Н 7.23; N 9.14. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.84 (д., 3H, J=6.7, CH₃) и 0.98 (д., 3H, J=6.7, CH₃); 1.56 (д.сп., 1H, ³J=9.0, ³J=6.6, CH(CH₃)₂); 1.85-2.03 (м., 2H, CH₂); 2.07 (с., 3H, SCH₃); 2.44 (т., 2H, ³J=7.9, CH₂); 3.53 (д., 1H, ³J=9.0, CHOH); 4.44 (д.д., 1H, ³J=9.2, ³J=2.5, CHN); 4.55 (ш., 1H, OH); 4.56 (т.д., 1H, ³J=8.3, ³J=5.2, CHN); 7.73 (д., 1H, ³J=9.2, NH); 8.03 (д., 1H, ³J=1.5, CHO); 8.16 (д.д., 1H, ³J=8.6, ³J=1.6, NH); 10.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионил-(S)-β-(N-бензиламино)аланина (6a). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.35 г (1.8 ммоль) (S)-β-(N-бензиламино)аланина в 2.5 мл 0.5 М раствора NaOH. Затем при комнатной температуре двумя порциями добавляли 0.5 г (1.8 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионина в 4 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл гексана, после перемешивания отделяли органическую фракцию, добавляли 6 мл этилацетата и 3 мл 10% водного раствора лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный слой упаривали в вакууме досуха при 50°C. Полученный сухой остаток обрабатывали два раза 10 мл смеси метанол-этилацетат (в соотношении 1/1). Объединенный органический слой нейтрализовали небольшим количеством пищевой соды, фильтровали и после удаления органического растворителя остаток подвергали хроматографической очистке на колонке с SiO₂. В качестве элюента использовали метанол-этилацетат в соотношении 2/3. Получили белые кристаллы целевого продукта **6a** с выходом 30%, т.п. 180-181°C. Найдено, %: С 54.75; Н 7.01; N 12.02. C₁₆H₂₃ N₃O₄S. Вычислено, %: С 54.37; Н 6.55; N 11.89. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.86 (м., 1H) и 1.99 (м., 1H, CH₂CH₂S); 2.04 (с., 3H, SCH₃); 2.47 (т., 2H, ³J=7.5, CH₂S); 2.97 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=7.1) и 3.16 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=4.8, NHCH₂CH); 3.50 (ш., 2H, NH и COOH); 4.00 (с., 2H, CH₂C₆H₅); 4.25 (д.д.д., 1H, ³J=7.1, ³J=6.6, ³J=4.8, CHCO₂); 4.48 (м., 1H, CH(CH₂)₂S); 7.26-7.34 (м., 3H) и 7.40-7.44 (м., 2H, C₆H₅); 7.90 (д., 1H, J=6.6, NHCHCO₂); 8.06 (с., 1H, CHO); 8.15 (д., 1H, ³J=8.4, NHCHO).

N-Формил-(S)-метионил-(R)-β-(N-бензиламино)аланин (6b). Синтез **6b** проводили согласно методике, приведенной для синтеза пептида **6a**, с использованием (R)-β-(N-бензиламино)аланина. Получили кристаллы белого цвета с выходом 40%, т.п. 179-180 °C. Найдено, %: С 54.95; Н 7.21; N 12.32. C₁₆H₂₃ N₃O₄S. Вычислено, %: С 54.37; Н 6.55; N 11.89. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.82 (м., 1H) и 1.98 (м., 2H, CH₂CH₂S); 2.05 (с., 3H, SCH₃); 2.45 (т., 2H, ³J=7.5, CH₂S); 2.91 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=7.1) и 3.12 (д.д., 1H, ²J=11.7, ³J=4.8, NHCH₂CH); 4.01 (с., 2H, CH₂C₆H₅); 4.20 (ш., 2H, NH и COOH); 4.25 (д.д.д., 1H, ³J=7.1, ³J=6.6, ³J=4.8, CHCO₂); 4.49 (м., 1H, CH(CH₂)₂S); 7.26-7.36 (м., 3H) и 7.40-7.46 (м., 2H, C₆H₅); 8.04 (д., 1H, ³J=6.6, NHCHCO₂); 8.05 (с., 1H, CHO); 8.30 (д., 1H, ³J=6.5, NHCHO).

Сукцинимидный эфир N-формил-(S)-метионилглицина (7) получали согласно методике, приведенной для синтеза соединения **2**. После удаления из реакционной смеси (предварительно отфильтрованной от мочевины) вакуум-выпариванием при 30°C хлористого метилена оставшийся раствор сукцинимидного эфира в диоксане использовали для получения **N** трипептида.

Синтез -формил-(S)-метионилглицил-(S)-аллилглицина (8a) . В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.3 г (2.6 ммоль) (S)-аллилглицина в 3.75 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.17 г (1.9 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли 0.91 г (2.6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионилглицина в 8 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 12 мл этилацетата и 4.5 мл 10% водного раствора лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный два раза экстрагировали этилацетатом (по 5 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия и затем упаривали в вакууме до суха. Сухой остаток при нагревании растворяли в 5 мл этилацетата и оставляли на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали смесью этилацетат-гексан (1/3) и высушивали в вакууме при 50°C. Выход продукта **8a** в расчете на сукцинимидный эфир 60%, т.пл. 145-146°C. Найдено, %: С 47.65; Н 7.01; N 12.92. C₁₃H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 47.12; Н 6.38; N 12.68. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.83 (м., 1H) и 1.97 (м., 1H, SCH₂CH₂); 2.07 (с., 3H, SCH₃); 2.35÷2.56 (м., 4H, CH₂CH=CH₂ и SCH₂CH₂); 3.68 (д.д., 1H, ²J=16.7, ³J=5.5) и 3.82 (д.д., 1H, ²J=16.7, ³J=6.0, NHCH₂); 4.32 (т.д., 1H, ³J=7.9, ³J=5.2, NHCH); 4.44 (т.д.д., 1H, ³J=8.1, ³J=5.4, ³J=0.8, NHCH); 5.04 (д.д.т., 1H, ³J=10.1, ²J=2.1, ⁴J=1.1) и 5.10 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ²J=2.1, ⁴J=1.1, =CH₂); 5.74 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ³J=10.1, ³J=7.0, =CH); 7.74 (д., 1H, ³J=7.9, NHCH); 8.01 (д.д., 1H, ³J=1.6, ³J=0.8, CHO); 8.19 (м., 2H, NHCH и NHCH₂); 12.15 (ш., 1H, COOH).

N-Формил-(S)-метионилглицил-(R)-аллилглицин (8b). Синтез (S,R)-диастереомера N-формилметионилглицилаллилглицина (**8b**) проводили согласно методике синтеза (S,S)-диастереомера **8a**. Выход продукта **8b** в расчете на сукцинимидный эфир составил 60%, т.пл. 144-145° С. Найдено, %: С 47.43; Н 6.81; N 13.12. C₁₃H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 47.12; Н 6.38; N 12.68. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.84 (м., 1H) и 1.98 (м., 1H, SCH₂CH₂); 2.07 (с., 3H, SCH₃); 2.36÷2.58 (м., 4H, CH₂CH=CH₂ и SCH₂CH₂); 3.75 (д., 2H, ³J=5.6, NHCH₂); 4.31 (т.д., 1H, ³J=7.8, ³J=5.3, NHCH); 4.44 (т.д.д., 1H, ³J=8.2, ³J=5.3, ³J=0.8, NHCH); 5.05 (д.д.т., 1H, ³J=10.1, ²J=2.0, ⁴J=1.0) и 5.11 (д.к., 1H, ³J=17.1, ²J=⁴J=1.5, =CH₂); 5.75 (д.д.т., 1H, ³J=17.1, ³J=10.1, ³J=7.0, =CH); 7.74 (д., 1H, ³J=7.8, NHCH); 8.02 (д.д., 1H, ³J=1.6, ³J=0.8, CHO); 8.12 (т., 1H, ³J=5.6, NHCH₂); 8.18 (д., 1H, ³J=8.3, NHCH); 12.3 (ш., 1H, COOH).

Синтез N-формил-(S)-метионилглицил-(2S,3R)гидроксилейцина (9). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.79 г (0.6 ммоль) (2S,3R)гидроксилейцина, 1.2 мл 0.5 М раствора NaOH и 0.025 г (0.3 ммоль) NaHCO₃. При комнатной температуре добавляли двумя порциями 0.215 г (0.6 ммоль) сукцинимидного эфира N-формил-(S)-метионилглицина в 3 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата, 2 мл 10% водного раствора лимонной кислоты и 0.2 г NaCl. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, водный два раза экстрагировали этилацетатом (по 5 мл). Объединенный органический слой сушили безводным сульфа-

том натрия, затем упаривали в вакууме досуха. Образовавшийся маслообразный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле L 40/100. В качестве элюента использовали метанол-этилацетат в соотношении 1/8. Получили вязкий целевой продукт **9** с выходом 55%. Найдено, %: С 46.95; Н 7.31; N 11.92. C₁₄H₂₅N₃O₆S. Вычислено, %: С 46.27; Н 6.93; N 11.56. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гц*: 0.82 (д., 3H, ³J=6.7) и 0.94 (д., 3H, ³J=6.7, CH₃); 1.55 (м., 1H, CH(CH₃)₂); 1.83 (м., 1H) и 1.96 (м., 1H, CH₂CH₂S); 2.06 (с., 3H, SCH₃); 2.47 (м., 2H, CH₂S); 3.52 (д.д., 1H, ³J=9.0, ³J=2.5, CHOH); 3.70 (д.д., 1H, ²J=16.6, ³J=5.6) и 3.84 (д.д., 1H, ²J=16.6, ³J=6.0, CH₂NH); 4.41 (т.д., 1H, ³J=8.0, ³J=5.4, CHNH); 4.42 (ш., 1H, OH); 4.47 (д.д., 1H, ³J=9.2, ³J=2.5, CHNH); 7.45 (д., 1H, ³J=9.2, CHNH); 8.0 (с., 1H, CHO); 8.33 (д., 1H, NHCH); 8.35 (т., 1H, ³J=5.8, NHCH₂).

**ՔԵՍՈՏԱԿՏԻԿ ՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱՆԱԼՈՔՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ
ՈՉ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՆԵՐԳՐԱՎՄԱՄԲ**

**ՅՈՒ. Մ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Տ. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԶԱՄԳԱՐՅԱՆ,
Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՂԻՅԱՆ**

Մինթեզված են դի- և տրիպեպտիդների նմանակները ոչ սպիտակուցային ամինաթրթուների՝ (S)- և (R)-ալիլզիցինների, (2S, 3R)- և (2R, 3S)-β-հիդրոքսիլէյցինների, (S)- և (R)-β-(N-բենզիլամինո)ալանինների օգտագործմամբ: Պեպտիդային սինթեզը կատարվել է ակտիվացված էթերների եղանակով:

**SYNTHESIS OF NEW ANALOGS OF CHEMOTACTIC PEPTIDES
WITH THE USE OF NONPROTEIN AMINO ACIDS**

**Yu. M. DANGHYAN, T. H. SARGSYAN, S. M. DJAMGARYAN, E. A. GYULUMYAN,
H. A. PANOSYAN and A. S. SAGHIYAN**

Scientific Research Institute of Biotechnology
14 Gyurjan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (374 10) 654 183 E-mail: biotech@netsys.am
Molecule Structure Research Center NAN RA
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

For the first time analogs of chemotactic di- and tripeptides have been synthesized with the use of N-formylmethionine and optically pure nonprotein amino acids of (S)- and (R)-allylglycine, (2S,3R)- and (2R,3S)- β -hydroxyleucine, (S)- and (R)- β -(N-benzylamino)alanine. The peptide synthesis was conducted by the method of activated ethers.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Wilkinson P.C.* // Immunology, 1979, v.36 (3), p.579.
- [2] *Elisabeht J.C, Kay A.B.* // Clin.exp.Immunol., 1980, v. 39, p. 768.
- [3] *Nelson R.D., Gracuk J.M., Fiegel V.D., Herron M.J., Chenoweth D.E.* // Biood., 1981, v. 58, №4, p. 752.
- [4] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.A., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [5] *Belokon Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [6] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // Ibid., 1963, v. 85, №19, p. 3039.
- [7] *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* // J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, №9, p. 1839.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547(771:79)

**СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ВИНИЛОВЫХ ЭФИРОВ
N-КАРБОКСИЭТИЛПИРАЗОЛОВ**

Օ.Տ.ԱՏՏԱՐՅԱՆ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0091, Ереван, ул. З. Саркавага, 167а
E-mail: angelabaltayan@mail.ru

Поступило 8 X 2009

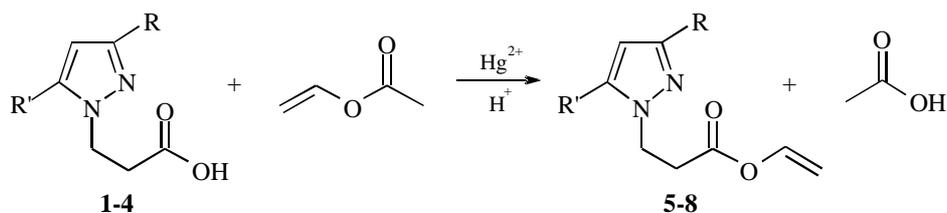
Сведения о синтезе сложных виниловых эфиров производных пиразолов в литературе отсутствуют. В настоящей работе предложен метод получения сложных виниловых эфиров пиразольного ряда исходя из 1-карбоксиилпиразолов.

Библ. ссылок 17.

Ацетат ртути в присутствии сильных кислот катализирует реакцию винилового обмена между сложным виниловым эфиром (винилацетат), трифторацетат ртути – простым виниловым эфиром (винилбутиловый эфир) и NH-производными гетероциклических соединений [1-8]. Особенно широко применяется реакция для получения сложных виниловых эфиров карбоновых кислот [9].

В связи со спецификой свойств различных по природе азолов оказалось невозможным применение единой каталитической системы для винилирования этих гетероциклов [4, 10-15].

В связи с этим была рассмотрена схема винилирования 1-карбоксиилпиразолов (1-4) винилацетатом в присутствии ацетата ртути и различных кислот.



- 1, 5** R=R'=H
2, 6 R=CH₃, R'=H
3, 7 R=H, R'=CH₃
4, 8 R=R'=CH₃

Применение только ацетата ртути оказалось бесперспективным, т. к. выходы целевых веществ были очень малы. Введение серной кислоты в варианте Hg(OAc)₂ – H₂SO₄ позволило достичь 25% выходов. Методом ГЖХ показано, что в каталитической системе ацетат ртути – серная кислота реакция винилового обмена соединений **1-4** с винилацетатом обратимый процесс, и провести реакцию в нужном направлении не удается.

Малоэффективным оказалось также использование каталитической системы ацетат ртути – эфират трехфтористого бора. Лишь каталитическая система ацетат ртути – трифторуксусная кислота позволила с выходами 45-60% получить виниловые производные 1-карбокسيэтилпиразолов **5-8**.

Структура полученных соединений установлена данными ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5-8** присутствуют сигналы протонов пирозольного кольца, винильной системы и карбоксильной группировки.

Для всех сложных виниловых эфиров характерно присутствие в ИК-спектрах полос поглощения в области 1620-1650 см⁻¹, что соответствует валентным колебаниям винильной группы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе “Specord UR-75” в тонком слое и в таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе “Varian Mercury-300”. Анализ методом ГЖХ проводили на приборе “ЛХМ-8МД”, колонка длиной 1 м, заполненная Inerton AW-HMDS, пропитанным 10% Carbox-20M, скорость газа-носителя (гелий) 40 мл/мин, температура детектора 220°C.

Синтез соединений **1-4** осуществляли по известным методикам [16, 17]. Т. пл. **1** – 90°C, **2** – 101°C, **3** – 75°C, **4** – 124-125°C.

Общая методика винилирования 1-карбокسيэтилпиразолов (1-4). Смесь 0.1 моля производного пиразола, 50 мл винилацетата, 4.0 г ацетата ртути, 2 мл трифторуксусной кислоты и 0.1 г гидрохинона нагревали при 70-80°C 20 ч. Затем добавляли 8.0 г

ацетата натрия для разложения ртутного катализатора. Через 2 ч отфильтровывали образовавшийся осадок, фильтрат нейтрализовали 2 N раствором соды. Реакционную смесь экстрагировали хлороформом, сушили над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток разгоняли в вакууме.

Виниловый эфир (пиразол-1-ил)пропионовой кислоты (5). Выход 45%, т. кип. 105°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.4978, d_4^{20} 1.1042. Найдено, %: С 57.17; Н 6.79; N 15.88. $C_8H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 57.81; Н 6.07; N 16.86. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1730 (C=O), 1650 (CH=CH₂). Спектры ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., Гц): 2.98 (2H, т, CH₂CO, $J = 6.7$), 4.41 (2H, т, CH₂N, $J = 6.7$), 7.23 (1H_a, дд, =CH_a, $J = 6.31$ и 14.07), 4.58 (1H_b, дд, =CH_{2b}, $J = 1.63$ и 6.33), 4.86 (1H_c, дд, =CH_{2c}, $J = 1.65$ и 14.05), 6.13 (1H, т, 4-Н, $J = 2.15$), 7.34 (1H, д, 5-Н, $J = 2.12$), 7.52 (1H, д, 3-Н, $J = 2.12$).

Виниловый эфир (3-метилпиразол-1-ил)пропионовой кислоты (6). Выход 50%, т. кип. 112°C (2 мм рт ст), n_D^{20} 1.4838, d_4^{20} 1.0680. Найдено, %: С 59.53; Н 6.80; N 14.96. $C_9H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: С 59.97; Н 6.72; N 15.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1510 (кольцо), 1730 (C=O), 1640 (CH=CH₂). Спектры ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., Гц): 2.17 (3H, с, 3-CH₃), 2.94 (2H, т, CH₂CO, $J = 6.6$), 4.30 (2H, т, CH₂N, $J = 6.6$), 7.22 (1H_a, дд, =CH_a, $J = 14.0$ и 1.6), 4.57 (1H_b, дд, =CH_{2b}, $J = 1.63$ и 1.6), 4.86 (1H_c, дд, =CH_{2c}, $J = 14.0$ и 1.6), 5.87 (1H, д, 4-Н, $J = 2.2$), 7.35 (1H, д, 5-Н, $J = 2.2$).

Виниловый эфир (5-метилпиразол-1-ил)пропионовой кислоты (7). Выход 60%, т. кип. 91°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.4942, d_4^{20} 1.1200. Найдено, %: С 59.44; Н 7.24; N 15.03. $C_9H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: С 59.97; Н 6.72; N 15.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (кольцо), 1750 (C=O), 1640 (CH=CH₂). Спектры ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., Гц): 2.32 (3H, с, 5-CH₃, $J = 6.7$), 2.98 (2H, т, CH₂CO, $J = 6.6$), 4.26 (2H, т, CH₂N, $J = 6.6$), 7.21 (1H_a, дд, =CH_a, $J = 14.0$ и 6.3), 4.57 (1H_b, дд, =CH_{2b}, $J = 6.3$ и 1.6), 4.85 (1H_c, дд, =CH_{2c}, $J = 14.0$ и 1.6), 5.88 (1H, д, 4-Н, $J = 1.8$), 7.19 (1H, д, 3-Н, $J = 1.8$).

Виниловый эфир (3,5-диметилпиразол-1-ил)пропионовой кислоты (8). Выход 40%, т. кип. 115°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.4880, d_4^{20} 1.0690. Найдено, %: С 61.28; Н 7.92; N 14.12. $C_{10}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: С 61.82; Н 7.27; N 14.43. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1520 (кольцо), 1720 (C=O), 1620 (CH=CH₂). Спектры ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., Гц): 2.10 (3H, с, 3-CH₃), 2.24 (3H, с, 5-CH₃), 2.94 (2H, т, CH₂CO, $J = 6.7$), 4.66 (2H, т, CH₂N, $J = 6.7$), 7.21 (1H_a, дд, =CH_a, $J = 14.0$ и 6.3), 4.57 (1H_b, дд, =CH_{2b}, $J = 6.3$ и 1.6), 4.85 (1H_c, дд, =CH_{2c}, $J = 14.0$ и 1.6), 5.64 (1H, с, 4-Н).

ՊԻՐԱԶՈԼԱՅԻՆ ՇԱՐՔԻ ԲԱՐԴ ՎԻՆԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ

Գրականության մեջ պիրազոլային շարքի բարդ վինիլային էսթերների սինթեզի մասին տեղեկությունները բացակայում են: Տվյալ աշխատանքում քննարկված է պիրազոլների բարդ վինիլային էսթերների ստացման եղանակ 1-կարբոքսիլէթիլպիրազոլների հիմքի վրա:

SYNTHESIS OF VINYL ETHERS OF PYRAZOLES FAMILY

H. S. ATTARYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
167a Z. Sarkavag Str., Yerevan, 0091, Armenia
E-mail: angelabaltayan@mail.ru

Information relating to synthesis of vinyl ethers of pyrazoles is missed in literature. This article considers a method for the synthesis of vinyl ethers of pyrazoles on the basis of 1-carboxyethylpyrazoles.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hopff H., Wyss U., Lussi H.* // *Helv, chim acta*, 1960, v. 43, p. 135.
- [2] *Hopff H., Lippay M.* // *Macrom chem.*, 1963, v. 66, p. 157.
- [3] *Грандберг И.И., Шарова Г.И.* // *ХГС*, 1968, № 6, с. 1097.
- [4] *Бузилова С.Р., Шульгина В.М., Сакович Г.В., Верещагин Л.И.* // *ХГС*, 1981, № 9, с. 1279.
- [5] *Филимонов В.Д., Сироткина Е.Е., Цехновская Н.А.* // *ЖОрХ*, 1979, т. 15, вып. 1, с. 174.
- [6] *Аттарян О.С., Элиазян Г.А., Асратян Г.В., Дарбинян Э.Г.* // *Арм. хим. ж.*, 1983, т. 36, № 6, с. 415.
- [7] *Аттарян О.С., Григорян А.Дж., Мацоян С.Г.* // *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, № 34, с. 66.
- [8] *Лебедева Н.П., Клаус И.В.* // *ХГС*, 1989, № 6, с. 1281.
- [9] *Михантьев Б.И., Михантьев В.Б., Лапенко В.Л., Войнова В.К.* Некоторые виниловые мономеры. Изд. Воронеж. гос. унив., 1970, с. 110.
- [10] *Шаталов Г.В., Гамсин В.Д., Воищева О.В.* // *Изв. вузов, Серия хим. и хим. технол.*, 1976, т. 19, с. 1507.
- [11] *Лапенко В.Л., Павлов Л.П., Шаталов Г.В.* Практикум по синтезу полимеризационных мономеров и высокомолекулярных соединений. Изд. Воронеж. гос. унив., 1983, с. 78.
- [12] *Кижняев В.Н., Покатилов Ф.А., Цыпина Н.А., Ратовский Г.В., Верещагин Л.И., Смирнов А.И.* // *ЖОрХ*, 2002, т. 38, вып. 7, с. 1099.
- [13] *Аттарян О.С., Григорян А.Дж., Паносян Г.А., Мацоян С.Г.* // *Хим. ж. Армении*, 2001, т. 54, № 1-2, с. 102.
- [14] *Кофман Т.П., Карцева Г.Ю.* // *ЖОрХ*, 2001, т. 37, вып. 5, с. 744.
- [15] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г.* // *ЖОрХ*, 2005, т. 41, вып. 3, с. 476.
- [16] *Дарбинян Э.Г., Мацоян М.С., Оганесян К.Г., Митарджян Ю.Б., Саакян А.А., Мацоян С.Г.* // *А.с. 688499* (1978). СССР. Б.И. 1979, №36.
- [17] *Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацоян С.Г.* // *Хим. ж. Армении*, 2005, т. 58, №4, с. 68.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

ДК 547.233+547.59

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТИЛМЕТИЛЗАМЕ-
ЩЕННЫХ АМИНОПРОПАНОДИОЛОВ

А. А. АГЕКЯН, Г. Г. МКРЯН, Т. Г. ГУКАСЯН, А. С. ЦАТИНЯН, Э. А. ШИРИНЯН,
Т. О. АСАТРЯН, К. Ж. МАРКАРЯН, А. В. ГРИГОРЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Факс: (28-83-37) E-mail: avagal@mail.ru

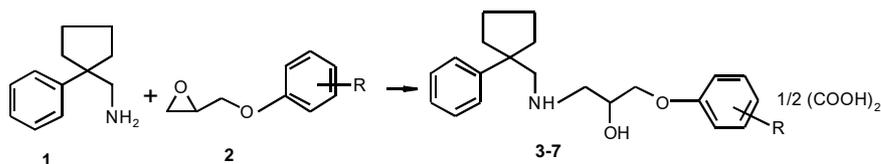
Поступило 2 XII 2009

Взаимодействием фенилциклопентилметиламина с замещенными 2-феноксиметилоксиранами синтезированы соответствующие N-фенилциклопентилметилзамещенные пропандиоламины. На основе 1-фенилциклопентил-1-метанола получено O-фенилциклопентилметилзамещенное производное. Изучена биологическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 10.

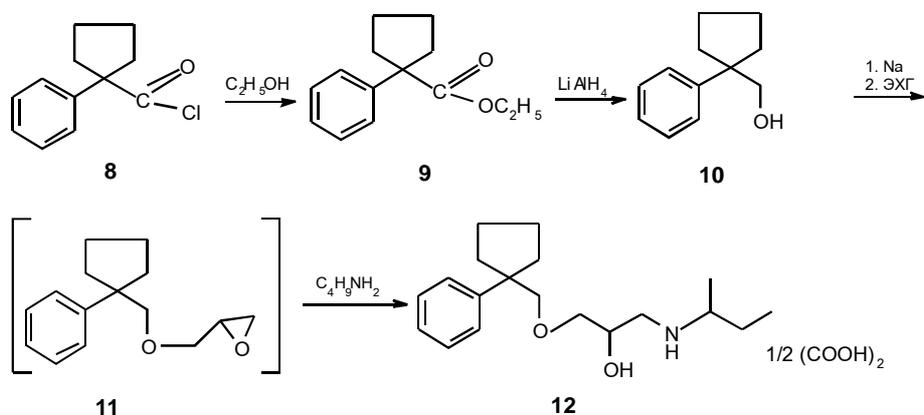
Производные пропандиоламинов как биологически активные вещества известны давно [1,2], однако интерес к подобным структурам не ослабевал. Исследования в этой области продолжаются, не теряя актуальности по сегодняшний день [3].

В продолжение поиска биологически активных веществ среди производных пропандиоламинов [4] в настоящей статье описан синтез замещенных феноксипропаноламинов **3-7**, в которых фенилциклопентилметилловым фрагментом замещена аминогруппа, и соединения **12**, в котором тот же фрагмент связан с аминопропанолом посредством атома кислорода.



3. R=H, 4. R=opmo-Cl, 5. R=napa-Cl, 6. R=opmo-C₃HO, 7. R= napa-C₃H

В первом случае исходным соединением служил фенилциклопентилметиламин (**1**) [5]. Реакцией последнего с различными замещенными по бензольному кольцу оксиранами **2** в результате раскрытия эпоксидного цикла получены N-фенилциклопентилметилпропандиолы **3-7**. Для синтеза O-замещенного производного **12** исходным соединением служил хлорангидрид фенилциклопентанкарбоновой кислоты (**8**) [6], конденсацией которого с этиловым спиртом в среде пиридина получен эфир.



Восстановлением **9** алюмогидридом лития синтезирован 1-(фенилциклопентил)метанол (**10**), переведенный в O-Na-производное. Реакцией последнего с эпихлоргидрином (ЭХГ) получено эпоксидное соединение **11**, введенное без выделения в реакцию со вторбутиламином. В результате выделен O-фенилциклопентилметилзамещенный пропандиоламин **12**, представляющий собой, по данным ЯМР¹H спектра, смесь двух диастереоизомеров в соотношении 1:1.

Строение соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР¹H спектрами, чистота – хроматографически.

С целью изучения биологических свойств синтезированные соединения переведены в оксалаты.

В *in vivo* экспериментах исследовались свойства синтезированных соединений воздействовать на адренорецепторные структуры сердца и сосудов (β_1 - и β_2 -адреноблолирующие свойства), а также изменять поведенческие реакции крыс при моделировании стрессорной ситуации [7-9]. В *in vitro* опытах на семявыносящем потоке крыс изучались симпатолитические и адренопозитивные свойства соединений [7].

Выявлено, что все соединения обладают той или иной биологической активностью. Так, у соединений **3** и **7** выявлено сильно выраженное (до 90%) кратковременное симпатолитическое действие, сопровождающееся значительным адреномиметическим действием, а внутривенное введение соединения **6** в дозе 5 мг/кг приводит к 50% блокаде β_2 -адренорецепторов сосудов.

Изучено действие соединений на поведенческие реакции животных – продолжительность периодов неподвижности (депрессия поведения) и различных видов мышечной активности (исследовательское поведение), в условиях плавательного стресса. Было показано, что соединения **4** и **5**, как при внутрибрюшинном введении (25-50 мг/кг), так и при их введении внутрь (per os), почти в два раза увеличивали периоды исследовательского поведения животных, что указывает на перспективность изучения подобных соединений в качестве корректоров поведенческих реакций при депрессивных состояниях и экстремальных условиях.

Изучено также действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г [10]. Эксперименты показали, что соединения почти не влияли на аконитиновую аритмию, а на хлоридкальциевой модели значительную антиаритмическую активность проявили соединения **3** и **6**. Они предупреждали гибель животных от фибрилляции желудочков сердца в 100 и 83,3% опытов, соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H сняты на приборе “Varian Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ТСХ проведена на пластине “Silufol UV-254” в системе бутанол–уксусная кислота–вода (5:3:3): проявитель – пары йода.

Общая методика получения оксалатов замещенных пропандиоламинов 3-7. Смесь 3.5 г (0.02 моля) амина **1**, 0.022 моля замещенного 2-феноксиметилоксирана **2** и 2-3 капль H₂O в 50 мл изопропилового спирта кипятят 20 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в 50 мл разбавленной HCl и экстрагируют избыток эпоксида бензолом (2(30 мл)). Кислый раствор подщелачивают 10% NaOH и экстрагируют бензолом (3(50 мл)). Экстракт промывают H₂O, сушат Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в эфире, и действием эфирного раствора сухой щавелевой кислоты получают оксалат.

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-феноксипропан-2-ола(3). Выход 41%, т. пл. 166-167°C (спирт-ацетон, 1:2). R_f 0.56. Найдено, %: С 71.55; Н 7.62; N 3.90. С₂₁H₂₇NO₂·1/2(СООН)₂. Вычислено, %: С 71.35; Н 7.57; N 3.78. Спектр ЯМР ¹H, ν , м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4H) и 1.95-2.13 (м, 4H, C₅H₈); 2.72 (дд, 1H, J₁=12.6, J₂=9.1, NCH₂) и 2.91 (дд, 1H, J₁=12.6, J₂=3.4, NCH₂); 3.16 (с, 2H, C_H₂-C₅H₈); 3.76 (дд, 1H, J₁=9.7, J₂=5.8, OCH₂), 3.87 (дд, 1H, J₁=9.7, J₂=5.0, OCH₂); 4.07 (дддд, 1H, J₁=9.1, J₂=5.8, J₃=5.0, J₄=3.4,

ОСН); 6.70 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.80-6.89 (м, 3Н); 7.16-7.24 (м, 3Н); 7.30 (м, 2Н) и 7,38 (м, 2Н, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(о-хлорфенокси)пропан-2-ола (4). Выход 37%, т. пл. 155-156°C (спирт). R_f 0.58. Найдено, %: С 65.41; Н 6.52; Cl 8.61; N 3.58. C₂₁H₂₆ClNO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 65.27; Н 6.67; Cl 8.78, N 3.46. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.86 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.79 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=8.8, NCH₂) и 2.97 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=2.6, NCH₂); 3.17 (с, 2Н, СН₂-C₅H₈); 3.86 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.9, ОСН₂); 3.98 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.6, ОСН₂); 4.13 (м, 1Н, ОСН); 6.89 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.87 (тд, 1Н, J₁=7.6, J₂=1.2); 7.01 (дд, 1Н, J₁=8.3, J₂=1.4); 7.14-7.23 (м, 2Н); 7.26-7.32 (м, 3Н) и 7,35-7.40 (м, 2Н, H_{арил}).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(п-хлорфенокси)пропан-2-ола(5). Выход 41.7%, т. пл. 184-186°C (спирт). R_f 0.60. Найдено, %: С 65.43; Н 6.58; Cl 8.59; N 3.60. C₂₁H₂₆ClNO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 65.27; Н 6.67; Cl 8.61, N 3.46. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.71 (дд, 1Н, J₁=12.5, J₂=8.7, NCH₂) и 2.89 (дд, 1Н, J₁=12.5, J₂=2.6, NCH₂); 3.16 (с, 2Н, СН₂-C₅H₈); 3.77 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.5, ОСН₂); 3.85 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.8, ОСН₂); 4.06 (м, 1Н, ОСН); 6.84 (м, 2Н) и 7.19 (м, 2Н, C₆H₄); 6.88 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 7.19 (м, 1Н, пара-СН); 7.30 (м, 2Н, мета-СН) и 7,38 (м, 2Н, орто-СН, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)метиламино]-3-(о-метоксифенокси)пропан-2-ола (6). Выход 42%, т. пл. 143-145°C (спирт). R_f 0.58. Найдено, %: С 69.12; Н 7.68; N 3.61. C₂₂H₂₉NO₃·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 69.00; Н 7.50; N 3.50. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д., Гц: 1.60-1.86 (м, 4Н) и 1.96-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.78 (дд, 1Н, J₁=12.6, J₂=9.0, NCH₂) и 2.99 (дд, 1Н, J₁=12.6, J₂=3.4, NCH₂); 3.20 (с, 2Н, СН₂-C₅H₈); 3.75 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=6.1, ОСН₂); 3.79 (с, 3Н, ОСН₃); 3.88 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.8, ОСН₂); 4.09 (дддд, 1Н, J₁=9.0, J₂=6.1, J₃=4.8, J₄=3.4, ОСН); 6.32 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.79-6.89 (м, 4Н, C₆H₄); 7.17 (м, 1Н, пара-СН, C₆H₅); 7.29 (м, 2Н, мета-СН, C₆H₅); 7,38 (м, 2Н, орто-СН, C₆H₅).

Оксалат 1-[(1-фенилциклопентил)амино]-3-(р-толилокси)пропан-2-ола (7). Выход 43.5%, т. пл. 170-172°C (спирт). R_f 0.57. Найдено, %: С 71.61; Н 7.65; N 3.78. C₂₂H₂₉NO₂·1/2(COOH)₂. Вычислено, %: С 71.88; Н 7.81; N 3.64. Спектр ЯМР ¹H, ν, м.д., Гц: 1.60-1.85 (м, 4Н) и 1.95-2.13 (м, 4Н, C₅H₈); 2.74 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=8.8, NCH₂) и 2.92 (дд, 1Н, J₁=12.4, J₂=2.6, NCH₂); 3.17 (с, 2Н, СН₂-C₅H₈); 3.84 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=5.9, ОСН₂); 3.96 (дд, 1Н, J₁=9.8, J₂=4.6, ОСН₂); 4.12 (м, 1Н, ОСН); 6.35 (м, 4Н, ОН, NH, COOH); 6.78 (м, 2Н) и 7.13 (м, 2Н, C₆H₄); 7.25 (м, 1Н, пара-СН); 7.36 (м, 2Н, мета-СН); 7,40 (м, 2Н, орто-СН, C₆H₅).

Синтез этилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (9). К раствору 50 мл абс. спирта и 20 мл пиридина при охлаждении льдом по каплям прибавляют 7 г (0.033 моля) хлорангидрида 8. Выливают смесь в ледяную воду и, охлаждая льдом и солью, подкисляют 10% HCl. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают раствором Na₂CO₃, H₂O, сушат. Выход 5 г (68.5%), т. пл. 65-67°C (гексан).

R_f 0.58 (бензол). Найдено, %: С 77.21; Н 8.39. С₁₄Н₁₈О₂. Вычислено, %: С 77.06; Н 8.26. ИК-спектр, (, см⁻¹: 1730 (С=О); 1600, 1590 (С=С аром.).

Синтез (1-фенилциклопентил)метанола (10). К 2 г (0,05 моля) алюмогидрида лития в 60 мл абс. эфира прибавляют по каплям 5 г (0,023 моля) эфира **9** в 100 мл бензола и смесь кипятят 5 ч. Разлагают водой, отфильтровывают, фильтрат сушат Na₂SO₄, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме. Выход соединения **10** 3 г (75%). т.кип. 220-225°С/мм, т.пл. 50°С (гексан). R_f 0.49 (бензол:ацетон, 1:1). Найдено, %: С 81.98; Н 9.22. С₁₂Н₁₆О. Вычислено, %: С 81.82; Н 9.09. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН); 1600, 1580 (С=С аром.).

Синтез оксалата 1-(вторбутиламино)-3-[(1-фенилциклопентил)метокси]пропан-2-ола (12). В колбе расплавляют 0.46 г (0.02 г(ат) металлического натрия в 50 мл кипящего толуола, затем по каплям прибавляют 3.5 г (0.02 моля) спирта **10** в 50 мл толуола и продолжают кипятить 10 ч. Добавляют 1.9 г (0.02 моля) эпихлоргидрина и кипятят еще 10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и фильтрат отгоняют. Остаток растворяют в 50 мл изопропилового спирта, добавляют 1.5 г (0.02 моля) вторбутиламина и 2 капли воды. Смесь кипятят 12 ч, после чего отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 50 мл разбавленного HCl и непрореагировавшие компоненты экстрагируют толуолом. Кислый раствор подщелачивают 10% NaOH и экстрагируют бензолом (2(50 мл), сушат Na₂SO₄, растворитель отгоняют, маслообразное основание растворяют в абс. эфире, добавляют эфирный раствор щавелевой кислоты. Выпавшие кристаллы оксалата отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси спирт-ацетон, 1:2. Выход 2.1 г (30%), т. пл. 133-135°С. R_f 0.61. Найдено, %: С 68.57; Н 9.14; N 4.00. С₁₉Н₃₁NO₂·1/2(СООН)₂. Вычислено, %: С 68.71; Н 9.28; N 4.12. Спектр ЯМР ¹H, (, м.д., Гц: 0.91 (т, 1.5H) и 0.91 (т, 1.5H, J=7.4, СН₃СН₂); 1.09 (д, 1.5H) и 1.10 (д, 1.5H, J=6.4, СН₃СН); 1.30ч1.46 (м, 1H), 1.55ч1.90 (м, 7H) и 1.95ч2.05 (м, 2H, С₅Н₈ и СН₂СН₃); 2.46 (дд, 1H, J₁=12.0, J₂=8.7) и 2.64 (дд, 0.5H, J₁=12.0, J₂=3.0) и 2.67 (дд, 0.5H, J₁=12.0, J₂=3.0, NCH₂); 2,77 (м, 1H, СНСН₃); 3.16 (дд, 1H, J₁=9.8, J₂=6.8) и 3.31 (дд, 1H, J₁=9.8, J₂=4.7, ОСН₂СН); 3.39 (д, 1H) и 3.42 (д, 1H, J=9.0, СН₂-С₅Н₈); 3.79 (м, 1H, ОСН); 6.31 (м, 4H, ОН, NH, СООН), 7.10 (м, 1H, пара-СН); 7.21 (2H, м, мета-СН) и 7.27 (м, 2H, орто-СН, С₆Н₅). Смесь двух диастереоизомеров, 1:1.

**ՖԵՆԻԼՑԻԿԼՈՊԵՆՏԻԼՄԵԹԻԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱՊՐՈՊԱՆԴԻՈԼԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Գ. Գ. ՄԿՐՅԱՆ, Տ. Գ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Ա.Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ,
Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ, Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Կ. Ժ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլամինի և տեղակալված 2-ֆենօքսիմեթիլօքսիրանների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան N-ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլտեղակալված պրոպանդիոլամիններ: 1-Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ-1-մեթանոլի հիման վրա ստացվել է O-ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ տեղակալված ածանցյալը: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունը:

**SYNTHESIS AND STUDIES OF BIOLOGICAL PROPERTIES
OF PHENYLCYCLOPENTYLMETHYL SUBSTITUTED
AMINOPROPANDIOLES**

**A. A. AGHEKYAN, G. G. MKRYAN, T. G. GUKASYAN, A. S. TSATINYAN,
E. A. SHIRINYAN, T. O. ASATRYAN, K. Zh. MARGARYAN,
A. V. GRIGORYAN and E. A. MARGARYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry
NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia
E – mail: avagal@mail.ru

By the interaction of phenylcyclopentylmethylamine with the substituted 2-(phenoxyethyl)oxiranes corresponding N-phenylcyclopentylmethylpropandiolumines have been synthesized. On the basis of 1-(phenylcyclopentyl)methanol O-phenylcyclopentylmethyl substituted derivative is obtained. The biological properties are investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Авакян О.М.* Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему. Ереван, 1980.
- [2] *Глюзман О.М., Орлова Э.К., Агавелян Э.С., Исмаилов Ш.И., Неробкова А.Б., Воронина Т.А., Загоревский В.А.* // Хим.-фарм ж., 1987, т. 21, №3, с. 309.
- [3] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.
- [4] *Агекян А.А., Назарян В.М., Пирджанов Л.Ш., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1988, т. 41, №11, с. 713.
- [5] *Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т.* // ДАН Арм. ССР, ХН, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [6] *Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г., Акопян Н.Е.* // Арм. хим. ж., 1969, т. 22, №3, с. 314.
- [7] *Авакян А.Л.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [8] *Porsolt R.D.* // Biomedicine, 1979, v.30, №3, p.139.
- [9] *Ширинян Э.А.* Авт. свид. СССР, 1990, №1582192.
- [10] *Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С.* // Хим.-фарм ж., 2000, т. 34, №12, с. 5.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

УДК541.64:547.551

**МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ СТРУКТУРНЫХ НЕОДНОРОДНОСТЕЙ В ПОЛИАНИ-
ЛИНЕ**

А. А. МАТНИШЯН, Т. Л. АХНАЗАРЯН, М. И. АКОПЯН и М. Г. ЕГИКЯН

Ереванский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений
Армения, 0031, Ереван, ул. Саркисяна, 5а
Факс: (374-10)741702 E-mail:hakobm@rambler.ru

Поступило 20 III 2010

Исследованы механизм образования структурных неоднородностей в процессе синтеза полианилина, влияние различных добавок и промежуточных продуктов, в том числе продуктов гидролиза, на закономерности синтеза, структуру и свойства полученных материалов. Кинетическими и термодинамическими методами подтверждены механизм инициирования поликонденсации образующимся N-фенил-1,4-бензохинондиимино и рост макромолекул присоединением анилина к электрофильным хинониминным группам полимера. Анализированы химические аспекты происходящих реакций, приводящих к образованию структурных неоднородностей, разветвлений, нарушению эффективного сопряжения, обрыву и сшивке цепей.

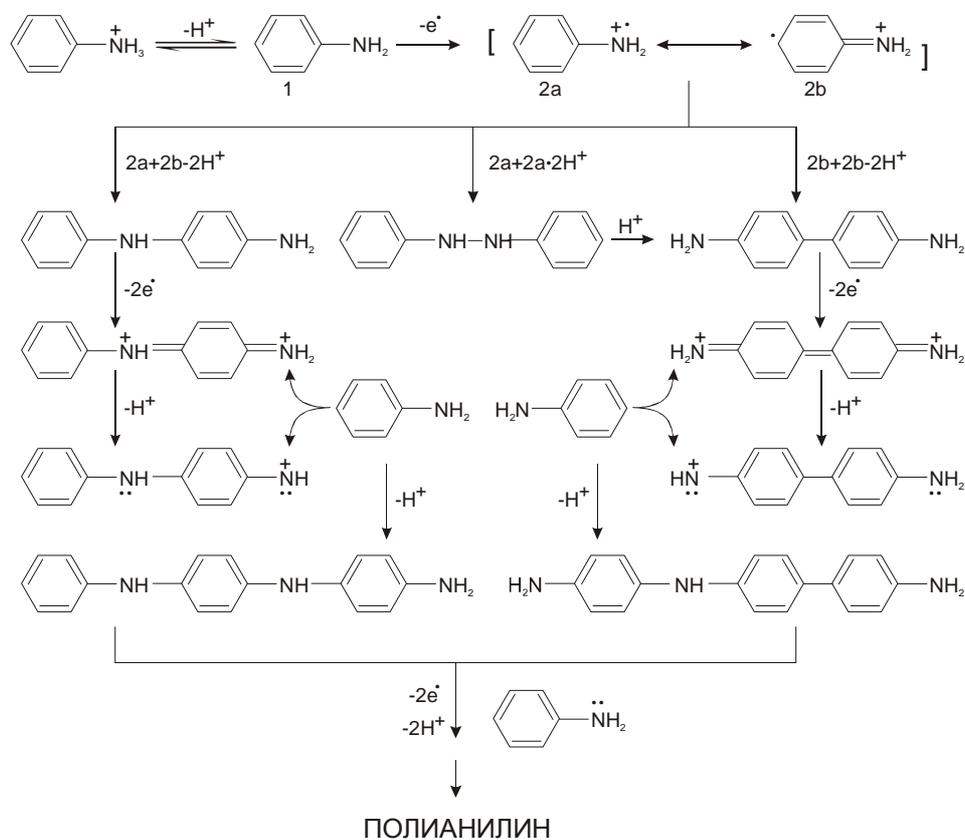
Рис. 5, библ. ссылок 27.

Полианилин (ПАНИ) и его различные производные применяются в органической электронике, электротехнике для дисплеев, химических источников тока, фотоэлектрохимических преобразователей в антикоррозионных покрытиях [1-3]. Несмотря на широкое применение этих полимеров, многие вопросы, связанные с механизмом поликонденсации и структурой полученных продуктов, не выяснены. Приводимые в литературе различные схемы синтеза часто противоречивы и не объясняют многие экспериментальные факты [3-5].

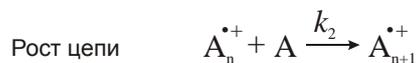
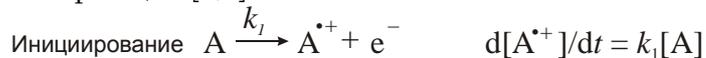
Окисление анилина и его производных персульфатами является общей стадией синтеза сопряженных полиаминов. Первичным продуктом реакции является катион-радикал амина, который в зависимости от характера среды претерпевает раз-

личные изменения, приводя к большому ряду продуктов конденсации [6]. Получаемые продукты активны в процессах дальнейшей поликонденсации и, как правило, встраиваются в полимерную цепь, образуя множество структурных неоднородностей, которые трудно поддаются количественной оценке и сильно влияют на структуру и свойства конечного полимера [5-9]. Установлено, что как при химическом, так и электрохимическом окислении анилина в воде образуется катион-радикал анилина, который необратимо димеризуется в основном в N-фенилен-1,4-фенилендиамин (Д). Реакция осложнена возможностью присоединения голова к голове или хвост к хвосту с образованием также бензидина и дифенилгидразина [4,6,11]. Все образующиеся продукты участвуют в процессах поликонденсации, поэтому свойства конечного полимера существенно зависят от соотношения первичных продуктов конденсации [6,7,10].

Несмотря на большое количество работ, механизм окислительной поликонденсации анилина (А) недостаточно выяснен [3-13], наиболее полно характер протекающих реакций описан в схеме [4, 14]:



Рост цепи рассматривается через катион-радикальный механизм –разновидность катионной полимеризации [3,9]:



или через стадию образования иона нитрония [4,15].

Мы исследовали закономерности окислительной поликонденсации анилина персульфатом аммония (П) в различных условиях и попытались уточнить химические аспекты происходящих реакций, обобщить и объяснить полученные экспериментальные результаты и данные литературы.

Экспериментальная часть

Анилин квалификации "х.ч." перед синтезом перегоняли под вакуумом, муравьиную кислоту и метанол квалификации "х.ч." перегоняли дополнительно. Бисульфат аммония (П), натрий серноватистокислый квалификации "х.ч." и N-фенил-1,4-фенилендиимин (Д) "Олдридж" использовали без дополнительной очистки. Гидрохинон квалификации "ч." очищали перекристаллизацией из воды. Синтез полианилина проводили при интенсивном перемешивании растворов анилина ($[A]$ от 0,2 до 0,13 моль/л) и бисульфата аммония ([П] от 0,2 до 0,12 моль/л) в 0,05-3,0 М соляной или муравьиной кислоте при начальной температуре реакции от 0 до 35°C. Процесс контролировали непрерывно по изменению потенциала и температуры реакционной смеси. Для выделения промежуточных продуктов реакцию останавливали добавлением трехкратного избытка 1М водного раствора $Na_2S_2O_3$. Полианилин после реакции фильтровали, промывали метанолом, водой. Для получения эмеральдиновой формы полимера образцы дополнительно обрабатывали 0,5 М раствором аммиака в течение 10 ч, промывали водой и сушили 7 ч при 50°C. Кинетические измерения проводили термохимическими и потенциметрическими методами [14,16].

Температурные профили процесса получали измерением температуры в изотермических условиях в термостатированном реакторе. Для оценки количества выделившегося при реакции тепла синтез проводили в адиабатических условиях в калориметре, точность измерения температуры 0,3°C. Измерения потенциала открытой цепи проводили по методике [16] с использованием пары платинового и стеклянного электродов "ЭСЛ-43-07" на приборе "Иономер ФТ-74". Показания потенциометра регистрировали через каждые 15 с, точность измерения потенциала 5 мВ.

ЭПР исследования проводили на модифицированном приборе ЭПР Института химической физики РАН (Москва) с рабочей частотой 9,4 ГГц, частотой модуляции 100 кГц, амплитуда модуляции составляла 0,3 Гц. Равные объемы свежих растворов (0,2 моль/л) А и (0,2 моль/л) П в муравьиной кислоте смешивали в кварцевой ампуле за 10-15 с, помещали в резонатор ЭПР и выполняли измерения при 25°C.

ИК-спектры продуктов окислительной поликонденсации снимались для эмеральдиновой формы полимера в таблетках KBr или для пленок на Фурье-спектрометре "Perkin Elmer 1600", для порошков – методом нарушенного полного внутреннего отражения с кристаллом ZnSe (ATR-FTIR) на приборе "Nicolet/NEXUS".

Измерения объемной электропроводности очищенных полимеров проводили для эмеральдиновой соли полимера на таблетках диаметром 0,4 см и толщиной 0,1 см, полученных прессованием очищенных порошков при давлении 100 МПа. Образцы для измерения сопротивления полимера по ходу синтеза готовили нанесением 0,5 мл реакционной суспензии на медные электроды и сушили при 25°C 24 ч и при 50°C – 4 ч. Элементный состав эмеральдиновой формы полимеров определяли на анализаторе "EUR VECTOR EA 300"

Результаты и их обсуждение

Исследование кинетики образования полианилина при окислении анилина персульфатом аммония в водном растворе соляной кислоты (рис. 1) показало, что после продолжительного индукционного периода начинается быстрый процесс полимеризации, протекающий с постоянной скоростью. В этой области происходят увеличение выхода и нарастание вязкости полимера. Далее следует длительный постполимеризационный участок, где наблюдается уменьшение вязкости, электропроводности и выхода полимера (рис. 1).

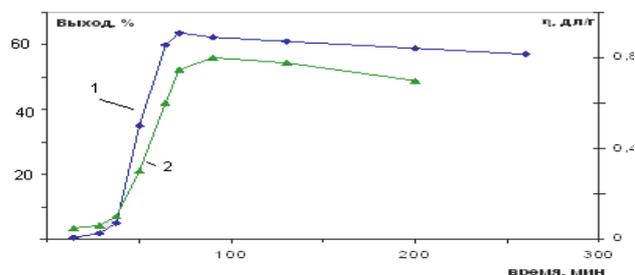


Рис. 1. Зависимость выхода (1) и вязкости (2) полианилина от времени реакции, моль/л. [А] = 0.13; [П] = 0.12; [HCl] = 1. T=0-2°C.

Индукционный период реакции связан с накоплением низкомолекулярных продуктов конденсации анилина, N-фенил-1,4-фенилендиамина, бензидина и азобензола [3, 14, 17]. В более поздних работах были обнаружены также феназины [5,8]. В водной среде нами хроматографически зафиксировано образование более шести

продуктов, из которых удалось выделить и идентифицировать, кроме уже известных, и другие промежуточные продукты: 2,5-дианилино-N-фенилбензохинондиимин (тетрамер), 2,5-дианилино-N,N-дифенилбензохинондиимин (пентамер), и в муравьиной кислоте – 2-аминодифениламин [12,18]. В муравьиной кислоте возрастает скорость поликонденсации, уменьшается ММ и электропроводность полианилина. На начальной стадии синтеза в области, соответствующей индукционному периоду, наблюдается рост интенсивности сигнала ЭПР (рис. 2). Сигнал ЭПР шириной 7-8 Гс и концентрацией спинов 10^{18} г^{-1} характерен для комплексов семихинонного типа катион-радикала с исходным амином (рис. 2).

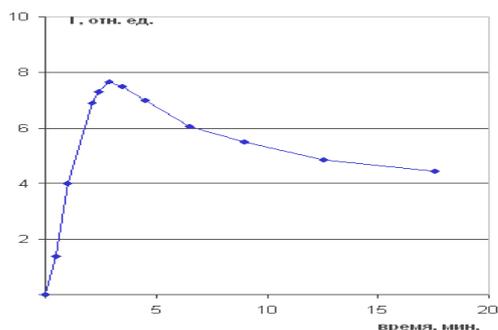


Рис. 2. Кинетика образования катион-радикала анилина в муравьиной кислоте, *моль/л*: [А] = 0.2; [П] = 0.2. Т = 25-27°C.

Известно, что катион-радикал анилина стабилизирован в сильноокислых средах [19- 21], однако этого недостаточно для его обнаружения. В растворе муравьиной кислоты устойчивость комплекса настолько возрастает, что на начальной стадии окисления анилина мы зарегистрировали радикал методом ЭПР, а при температуре ниже -6°C происходит выделение кристаллического комплекса анилина с катион-радикалом [12]. В присутствии ингибиторов, реагирующих с катион-радикалом, скорость первой стадии существенно уменьшается. Например, добавка к реакционной системе 5% гидрохинона увеличивает индукционный период на порядок, а сигнал ЭПР, связанный с накоплением катион-радикала на этой стадии, не удается зарегистрировать.

Образование низкомолекулярных продуктов в индукционном периоде регулируется устойчивостью комплекса, в умеренно кислых средах основным, первичным продуктом является N-фенил-1,4-фенилендиамин. Потенциометрические измерения кислотности реакционной среды в процессе синтеза ПАНи показывают, что на стадии индукционного периода с высокой скоростью уменьшается рН среды (рис. 3).

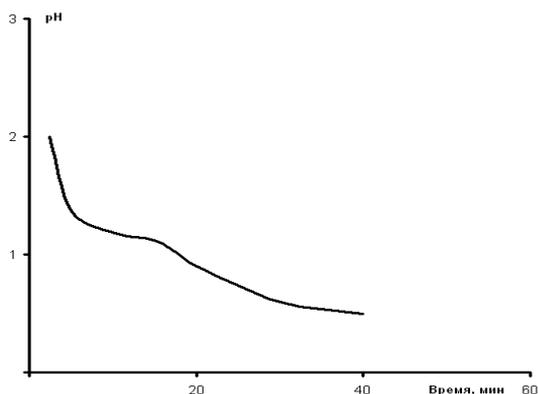
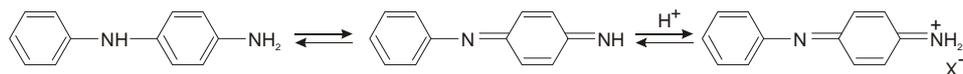


Рис. 3. Кинетика изменения pH реакционной системы при синтезе полианилина, моль/л. $[A] = 0.1$; $[П] = 0.12$; $[HCl] = 1$. $T = 2^\circ C$.

Это связано с образованием димера и его окислением в хинонимин с выделением четырех протонов. Далее следует медленная стадия образования его соли, и после этого начинается процесс поликонденсации с выделением двух протонов на моль анилина, уменьшением pH и выделением ПАНИ из реакционной среды.

Механизму димеризации ароматических аминов при окислении уделено большое внимание в литературе [3,4,10]. Из анализа литературы и наших экспериментальных результатов следует, что основным продуктом стадии инициирования окислительной поликонденсации анилина является D , который в присутствии аниона бисульфата быстро окисляется в *N*-фенил-1,4-бензохинондиимин (Dx).

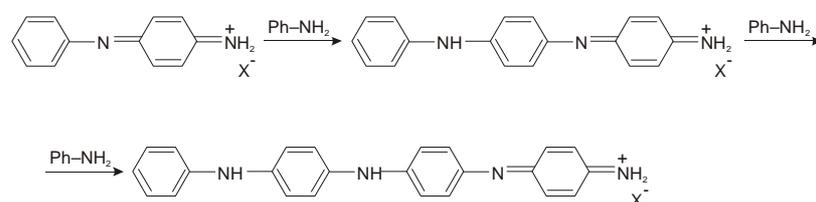


Накопленный на стадии инициирования Dx в кислых средах образует соли, которые реагируют с анилином или другими нуклеофилами.

Появление хинониминов на начальной стадии поликонденсации подтверждается наличием поглощения при 1445 и 1414 cm^{-1} в ИК-спектрах промежуточных продуктов, а также пика в области 420 nm в УФ-спектрах. Потенциал окисления получающегося димера ($E_d = 0,52 B$) намного ниже потенциала окисления исходного анилина ($E_a = 1,03 B$), вследствие этого образующийся *N*-фенил-1,4-фенилендиамин будет окисляться бисульфатом в соответствующий хинонимин. Из уравнения равновесного потенциала для первой стадии реакции и значений потенциалов окисления анилина и димера, а также условий квазиравновесия одноэлектронного процесса $A^{\cdot+} + D^+$. $A + Dx$ можно оценить константу равновесия ($K \approx 10^{8,9}$) [18] из уравнений равновесных потенциалов $lg K = E_o - E_d/0,058$. Следовательно, в равновесном состоянии промежуточно образующиеся катион-радикалы анилина и *l*-аминодифенилимина диспропорционируют практически полностью. В результате в реакционной системе накапливается Dx , а концентрация катион-радикалов уменьшается. Это, по-видимому, приводит к ингибированию дальнейшего окисления анилина и объясняет ре-

зультаты электрохимических измерений, из которых следует, что пик окисления анилина проявляется на вольтамперограммах только в начале окисления амина – первом цикле сканирования [13]. Из-за чрезвычайно низкой стационарной концентрации димеров (порядка 10^{-5} моль/л) [17] конденсация их друг с другом и другими олигомерами и полимером, а также реакция катион-радикалов между собой маловероятна.

На основании исследований по влиянию различных ароматических добавок на процесс окисления ароматических аминов предполагалась возможность "нуклеофильного замещения анилина нитроний-ионом" или катион-радикалом [3-4, 21]. Позже было показано, что рост цепи и образование разветвлений при полимеризации анилина можно объяснить присоединением анилина к электрофильному центру (хинониминной группе) макромолекулы [17, 18, 22, 23]. Образующийся тример окисляется в соответствующий хинонимин, т.к. его ОВ-потенциал еще ниже, чем у Дх.



Далее процесс присоединения анилина приводит к тетрамеру. Так, последовательным окислением промежуточного амина и присоединением к нему исходного мономера формируется полимер.

Так как в процессе роста цепи количество хинониминных групп увеличивается, растет и скорость реакции. Этот механизм объясняет ряд особенностей поликонденсации анилина, таких, как возобновление поликонденсации при добавлении израсходованного компонента, способность к образованию сополимеров с другими нуклеофильными мономерами, увеличение скорости процесса в присутствии ряда ароматических аминов или ПАНи. Если эти предположения правильны, то скорость присоединения анилина (скорость поликонденсации) будет возрастать с повышением концентрации и электрофильности хинонимина. Нами установлено, что в присутствии ПАНи скорость окислительной поликонденсации анилина увеличивается, а период индукции сокращается пропорционально количеству введенного в реакционную систему наноразмерной суспензии ПАНи. Вязкость получаемого полимера при этом уменьшается, что связано с увеличением количества центров роста цепи (хинониминных групп). Увеличение скорости поликонденсации от концентрации протонов (рис. 4) подтверждает повышение электрофильности хинонимина при переходе имина к его соли.

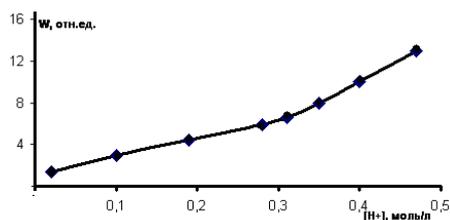


Рис. 4. Зависимость скорости реакции от кислотности среды, *моль/л*. [A]= 0.13; [П]= 0.1.

Излом на кинетической кривой объясняется тем, что хинондиимин имеет тригональный атом углерода (C=N) и, следовательно, является более сильным основанием, чем амин, и в кислой среде легче образует два типа солей ($pK_1 = 1,05$, $pK_2 = 2,55$) [24].

Предлагаемый механизм роста полимера подтверждается еще и тем, что скорость поликонденсации увеличивается от концентрации димера, добавленного к реакционной системе, а индукционный период уменьшается и при концентрации димера 10^{-4} *моль/л* совсем исчезает (рис. 5). Так как при этом увеличивается концентрация центров роста, то ММ уменьшается (приведенная вязкость уменьшается от 0,67 до 0,22). Ингибиторы же, препятствующие образованию димера из-за взаимодействия с катион-радикалом анилина, уменьшают скорость реакции и увеличивают индукционный период практически на порядок. Наиболее четко это заметно в случае гидрохинона (рис. 4, кр. 3).

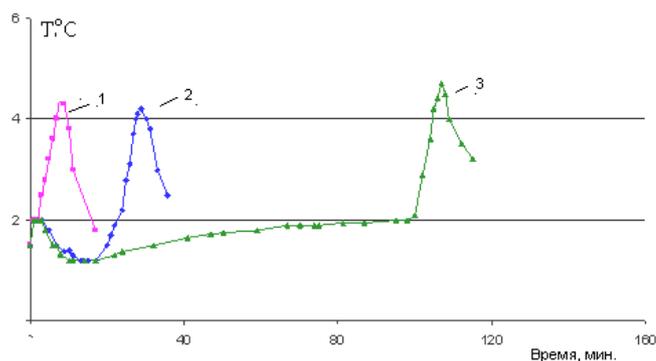
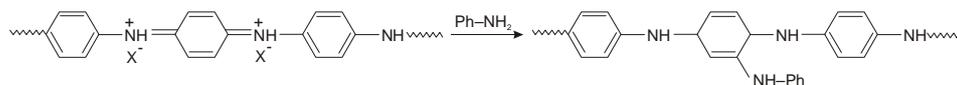


Рис. 5. Температурный профиль полконденсации анилина в присутствии добавок: 0,004 *моль/л* N-фенилен-р-фенилендиамина (1); 0,007 *моль/л* гидрохинона (3); без добавок (2). [A] = [П] = 0,12 *моль/л*, [HCl] = 1 *моль/л*.

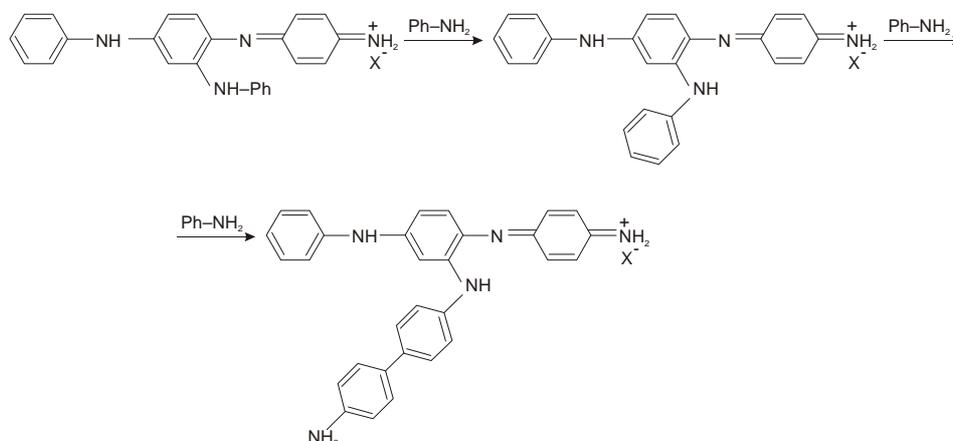
Полученные результаты доказывают, что инициатором поликонденсации является именно Дх, а не катион нитрония или феназиновые олигомеры, как предполагали в работах [4-5,8,15]. Более того, мы показали, что присутствие в реакционной среде 0,005 *моль/л* 2,2-диаминофеназина незначительно влияет на скорость поликонденсации анилина.

По мере полимеризации количество концевых хинониминных групп уменьшается, но общее количество дизамещенных хинониминных групп растет. Увеличивается вероятность взаимодействия мономера и с ними, несмотря на низкую, по сравнению с концевыми хинониминами, электрофильность. Уже в тримере имеется два изомер-

ных хинонимина, а в тетрамере количество их может достигать четырех. Присоединение анилина к дизамещенным хинониминам может происходить только через атом азота по следующей схеме:



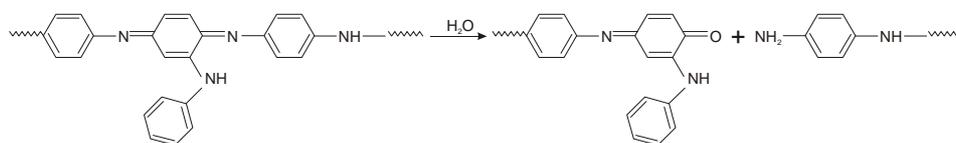
Из этого следует, что по мере роста макромолекулы увеличивается вероятность разветвления цепей с появлением концевых фенильных групп, что, казалось, должно приводить к прекращению роста макромолекул. Однако экспериментально полученная в этих условиях ММ полианилина достигает значения 10^5 . Это противоречие можно объяснить рядом побочных реакций конденсации анилина. Дело в том, что образующиеся концевые фенильные группы в *l*-положении достаточно активны и под действием окислителя могут конденсироваться с анилином через катион-радикальный механизм, аналогично образованию бензидина.



А растворимые олигомерные полиамины в сопряженной цепи способны конденсироваться по ароматическим группам. Такого типа реакции происходят при окислительной поликонденсации ди- и трифениламинов в достаточно мягких условиях [24,25]. Присоединение анилина к концевой фенильной группе по типу голова к голове в условиях реакции приводит к появлению концевых аминных групп, которые способствуют росту, разветвлениям и сшивкам цепей.

Реакция поликонденсации осложняется и выпадением полимера из раствора. Тетрамер уже практически не растворяется в реакционной среде и не образует полимер в условиях реакции [17]. Следовательно, рост цепи в гетерогенной среде вынужденно происходит за счет подвижности мономера – анилина, и реакционной способности его *l*-положения. Этим объясняется ряд особенностей поликонденсации производных анилина, пассивность *l*-замещенных анилинов, дифениламина, существенное изменение структуры и свойств продуктов поликонденсации Д.

Необходимо обсудить еще и другие реакции, которые играют большую роль при формировании структуры ПАНи, других ароматических полиаминов. Это гидролиз иминной связи в кислых средах в присутствии окислителя, подробно рассмотренный в обзоре [3].



Экспериментально (рис. 1) это выражается в уменьшении выхода, вязкости и электропроводности полимера в области постполимеризации из-за обрыва цепей, и появления *o*- и *m*-замещенных ароматических ядер в основной цепи полимера. Эти неоднородности структуры – «дефекты», особенно *o*- и *m*-замещенные фрагменты цепи, как известно, уменьшают эффективное сопряжение, вследствие которого ухудшаются электрофизические, механические и другие свойства полимера. Так как скорость гидролиза намного меньше скорости роста цепи, то этот процесс наблюдается в основном на участке постполимеризации, когда концентрация анилина становится низкой. Доказательством гидролиза является небольшое понижение выхода полимера в конце реакции, уменьшение выделившегося при поликонденсации тепла в сильноокислых средах. При гидролизе появляются поглощения при 1680 см^{-1} и уширение пика 1635 см^{-1} (C=O), при 3635 см^{-1} (-OH) – уменьшение интенсивности пика в области 3480 см^{-1} вторичных аминов.

В кислых средах хинониминные группы достаточно реакционноспособны и могут присоединять различные нуклеофильные группы, такие, как OH^- , Cl^- и другие анионы. Это приводит к ковалентно связанному хлору (до 1,8%), гидроксилу (до 2,5%) и выражается уменьшением содержания углерода в элементном анализе ПАНи до 76%, что обсуждалось неоднократно [3,5,7,17]. Известно, что в процессе реакции может отщепляться и фенильная группа, как в случае полимеризации N,N-дифенил-*p*-фенилендиаминa [10].

Исследования ИК-спектров полианилинов показали, что поглощение внеплоскостных деформационных колебаний C-H *l*-замещенного ароматического ядра в области 830 см^{-1} расширяется, в спектрах наблюдаются поглощения при 790 и 880 см^{-1} в сочетании с поглощением $1111\text{-}1117\text{ см}^{-1}$, что характерно для три- и тетразамещенных ароматических групп. Двойной пик поглощения C-N связи в областях 615 и 1232 см^{-1} и поглощение C=N связи в интервале $1340\text{-}1350\text{ см}^{-1}$ также характерны и для 1,2,4- и 1,2,4,5-замещенных ароматических производных [26-27]. Надо отметить, что уширение пиков поглощения при 1620 , 1345 , 1115 и 850 см^{-1} характерно и для феназиновых циклов, а появление мультиплета в интервале $1620\text{-}1700\text{ см}^{-1}$ при сушке ПАНи при повышенных температурах свидетельствует об образовании феназиновых структурных фрагментов, в основном, при термовоздействии.

Таким образом, мы показали, что на первой стадии реакции наблюдается индукционный период, связанный, в основном, с образованием Дх, который инициирует поликонденсацию. При ингибировании этого процесса скорость реакции существенно уменьшается. В присутствии димера скорость поликонденсации растет, а индукционный период и вязкость ПАНи уменьшаются. Присоединение анилина к концевой хинониминной группе приводит к росту линейной цепи, а к дизамещенной – способствует разветвлению цепей, появлению *o*- и *m*-замещенных фрагментов в макромолекуле и нарушению сопряжения. Гидролиз иминных групп приводит к уменьшению ММ ПАНи, появлению дефектных структур, сшивке цепей и ухудшению свойств материала.

ՊՈԼԻԱՆԻԼԻՆԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՅԻՆ ԱՆՀԱՄԱՍԵՌՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

Հ. Ա. ՄԱՏՆԻՇՅԱՆ, Տ. Լ. ՀԱԽՆԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ի. ՀԱԿՈԲՅԱՆ և Մ. Գ. ԵԴԻԿՅԱՆ

Հետազոտվել են կառուցվածքային անհամասեռությունների առաջացման մեխանիզմը սինթեզի ընթացքում, միջանկյալ և այլ նյութերի ազդեցությունը, սինթեզի օրինաչափությունները:

Կինետիկ մեթոդներով հաստատվել են առաջացող N-ֆենիլ-1,4-բենզոխինոնդիմինով պայմանավորված պոլիկոնդենսացիայի հարուցման մեխանիզմը ինչպես նաև պոլիմերային շղթայի աճը, որը պայմանավորված է էլեկտրոֆիլ խինոնիմինային խմբերին անիլինի միացմամբ:

Դիտարկվել են այն ռեակցիաների առանձնահատկությունները, որոնք բերում են կառուցվածքային անհամասեռությունների, ճյուղավորումների, էֆեկտիվ զուգորդման խախտումների, շղթաների խզումների և կարվածության:

THE MECHANISM OF FORMATION OF STRUCTURAL HETEROGENEITIES IN POLYANILINE

H. A. MATNISHYAN, T. L. HAKHAZARYAN, M. I. HAKOBYAN and M. G. EGHIKYAN

Yerevan Research Institute of Optical and Physical Measurements
5a Sarkisyan Str., Yerevan, 0031, Armenia
e – mail: hakob_m@yahoo.com

The mechanism of formation of structural heterogeneities during the process of synthesis of polyaniline, regularity of synthesis, influence of various additives, conditions of synthesis and intermediate products, including products of hydrolysis, on the structure of obtained materials were researched. The mechanism of initiation of polycondensation by N-phenyl-1,4-benzoquinondiimines and growth of macromolecules by adding of aniline to electrophile quinoneimines groups of polymer were confirmed by kinetic and thermochemical methods. Chemical aspects of the reactions leading to formation of structural heterogeneities, branchings, breaking and joining of chains, and infringement of effective interfacing were analyzed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Stakhira P.Y., Vertsimaha Ya.I., Aksimtyeva O.I., Cizh B.R., Cherpak V.V.* // Physics and chemistry of solid state, 2005, v. 6, №1, p. 96.
- [2] *Wessling A.B., Skotheim I.* Handbook of Conducting Polymers. New York: Marcel Dekker, 1998.
- [3] *Gospodinova N., Terlemezyan L.* // Prog. Polym. Sci., 1998, v. 23, p. 1443.
- [4] *Wei Y., Jaa G., Chan C., Hsueh K., Hariharan R., Patel A., Whitecar C.* // J. Phys. Chem., 1990, v. 94, p. 7716.
- [5] *Sapurina I., Stejskal J.* // Polym. Int., 2008, v. 57, p. 1295.
- [6] *Organic Electrochemistry* / Ed: M.M. Baizer. New York: Marcel Dekker, 1987.
- [7] *Matnishyan H.A., Akhnazaryan T.L.* // Polymer Science, Ser. B, 2007, v. 49, №5-6, p. 137.
- [8] *Stejskal J., Sapurina I., Trchov M., Konyushenko E.* // Macromolecules, 2008, v. 41, p. 3530.
- [9] *Liu G., Preund M.S.* // Macromolecules, 1997, v.30, p.5660.
- [10] *Neoh K., Kang E., Tan K.* // J. Phys. Chem., 1992, v. 96, p.6777.
- [11] *Case's F., Huerta F., Garce's P., Morallo'n E., Va'zquez J.L.* // J. Electroanal. Chem., 2001, v. 501, p. 186.
- [12] *Matnishyan A. A., Akhnazaryan T. L.* // Polymer Science, Ser. A, 2004, v. 46, №12, p. 1320.
- [13] *Wei Y., Yang T.* // Tetrahedron Lett., 1996. v. 37. p. 731.
- [14] *Kuo P., Wey B., Chen W.* // J. Appl. Polym. Sci., 1993, v. 48, p. 1953.
- [15] *Ching-An Kung A.* / Dis. Doctor of Philosophy, 2005, Philadelphia.
- [16] *Monohar S., Mac- Diarmid A.* // Synth. Met., 1991, v.41-43, p. 711.
- [17] *Wei Y., Tang X., Sun Y.* // J. Polym. Sci., Polym. Chem., 1989, v. 27. p. 2385.
- [18] *Matnishyan H.A., Akhnazaryan T.L.* // Chem. J. of Armenia, 2007, v. 60, №5, p. 801.
- [19] *Yang H., Bard A.J.* // J. Electroanal. Chem., 1992, v. 339, p. 423.
- [20] *Mu S., Kan J.* // Electrochim. Acta., 1996, 41, p. 1593.
- [21] *Wnek G.* // Am. Chem. Soc., Polym. Prepr., 1986, v. 27, №1, p. 277.
- [22] *Wei Y., Hariharan R., Patel S.A.* // Macromolecules, 1990, v. 23, p.758.
- [23] *Matnishyan H.A., Akhnazaryan T.L., Grigoryan A.R., Artsruni G.V., Akopyan M.I.* // Chem. J. Kazakhstan, 2008, v. 21, p. 42.
- [24] *Vijayan M., Trivedi D.* // Synth. Met., 1999, v. 107, №1, p.57.
- [25] *Takahashi C., Moriya S., Fugono N., Lee H., Sato H.* // Synth. Met., 2002, v. 129, p.123.
- [26] *Dyer J.R.* Applications of absorption spectroscopy. New York, 1969.
- [27] *Xin-Gui Li, Mei-Rong Huang, Yuliang Yang* // Polymer, 2001, v. 42, №9, p. 4099.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա

Սարգսյան Գ.Ն. Գրգռված մասնիկները քիմիական գազ-ֆազ շղթայական պրոցեսներում..... 297

Անօրգանական քիմիա

Հայրապետյան Ս.Ս., Հայրապետյան Լ.Ս., Բանյան Լ.Ս., Խաչատրյան Հ.Գ. Կայունացված սիլիկազուլերից միկրոգնդային սիլիկաժելերի ստացման եղանակի ազդեցությունը նրանց ծակոտկեն բնութագրերի վրա 309

Խանամիրովա Ա.Ա. Հադիմոսյան Հ.Ռ., Ապրեսյան Լ.Պ. Ենթամանրաբյուրեղային կորունդի՝ Mg^{2+} ու Mn^{2+} -իոններով բարեփոխված, գոյացումը գերդիսպերսային պրեկուրսորներից, ստացված կրիոքիմիական եղանակով 317

Գրիգորյան Ֆ.Հ. Ստրոնցիումի ռադիոիզոտոպների սորբցիայի կինետիկան Հայաստանի նատրիումփոխանակված մորդենիտի վրա..... 325

Անալիտիկ քիմիա

Դարբինյան Հ.Հ., Շապոշնիկովա Գ.Ն., Խաչատրյան Հ.Գ. Ֆենիլթիոմիզանյութի հետ թալիում(III)-ի և թալիում(I)-ի փոխազդեցության հետազոտումը եվ նրանց որոշումը պոտենցիաչափական եվ ամպերաչափական տիտրման եղանակներով 334

Օրգանական քիմիա

Սադիյան Ա.Ս., Հակոբյան Հ.Բ., Գեոլչանյան Ա.Վ., Դադայան Ս.Ս., Պարոնիկյան Ե.Գ., Նորավյան Ա.Ս., Փանոսյան Հ.Ա. (S)- α -Ալանինի 4,5,6,7-տետրա-րահիդրոբենզոթիոֆեն պարունակող նոր ածանցյալների էնանթիոսելեկտիվ սինթեզ 340

Միքայելյան Հ.Պ. N-(1-Մեթիլ-3-ֆենիլպրոպիլ)- β -ալանինի էթիլէտերի եվ նրա մի քանի N-տեղակալված ածանցյալների սինթեզը..... 349

Գևորգյան Գ.Ա., Գասպարյան Ն.Կ., Պապոյան Օ.Ա., Թումաջյան Հ.Ե., Փանոսյան Հ.Ա. 3-(3-Բրոմ-4-մեթօքսիֆենիլ)-1-մորֆոլին-4-իլ-2-ֆենիլալկան-3-ոլերի հիդրոքլորիդների սինթեզը և հետազոտումը..... 354

Սադիյան Ա.Ս., Ստեփանյան Լ.Ա., Դադայան Ս.Ս., Գեոլչանյան Ա.Վ., Փանոսյան Հ.Ա. β -Տեղակալված α -ամինաթթուների արդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզ դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի մոդիֆիկացված N^H -կոմպլեքսի միջոցով 361

Ավագյան Ա.Ս., Վարդանյան Ս.Օ., Սարգսյան Ա.Բ., Ծատինյան Ա.Ս., Նորավյան Հ.Ս., Շիրինյան Է.Ա., Մարգարյան Է.Ա. Հետերիլքացախա- և պրոպիոնաթթուների N-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ) ալկիլամիդների սինթեզը և հետազոտումը 372

Բայաթյան Ռ.Բ., Բայաթյան Բ.Է., Երիցյան Մ.Լ. Հեմ-դիքորվինիլային միացությունների ածանցյալների օքսիդացումը մոլեկուլյար թթվածնով 379

Դանդյան Յու.Մ., Սարգսյան Տ.Հ., Ջամգարյան Ս.Մ., Փանոսյան Հ.Ա., Մաղիյան Ա.Ս. Քեմոտակտիկ պեպտիդների նոր անալոգների սինթեզը ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ներգրավմամբ..... 385

Աթթարյան Հ.Ս. Պիրազոլային շարքի բարդ վինիլային էսթերների սինթեզ 394

Աղեկյան Ա.Ա., Մկրյան Գ.Գ., Ղուկասյան Տ.Գ., Ծատինյան Ա.Ս., Շիրինյան Է.Ա., Ասատրյան Տ.Օ., Սարգսյան Կ.Ժ., Գրիգորյան Ա.Վ., Մարգարյան Է.Ա. Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ տեղակալված ամինապրոպանոլիդների սինթեզը և կենսաբանական ակտիվությունը 398

Պոլիմերային քիմիա

Մատնիշյան Հ.Ա., Հախնազարյան Տ.Լ., Հակոբյան Մ.Ի., Եղիկյան Մ.Գ. Պոլիանիլինի կառուցվածքային անհամասեռության առաջացման մեխանիզմը 404

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

- Саргсян Г.Н.* Возбужденные частицы в химических цепных газофазных процессах 297

Неорганическая химия

- Айрапетян С.С., Айрапетян Л.С., Банян Л.С., Хачатрян А.Г.* Влияние способа получения микросферических силикагелей из стабилизированных силиказолей на их пористые характеристики 309
- Ханамирова А.А., Адимосян А.Р., Апресян Л.П.* Образование субмикрористаллического корунда, модифицированного ионами Mg^{2+} и Mn^{2+} , из высокодисперсных прекурсоров, полученных криохимическим методом 317
- Григорян Ф.А.* Кинетика сорбции радиоизотопов стронция на натрийзамещенных морденитах Армении 325

Аналитическая химия

- Дарбинян Г.Г., Шапошникова Г.Н., Хачатрян А.Г.* Исследование взаимодействия таллия(III) и таллия(I) с фенилтиомочевинной и их определение методами потенциометрического и амперометрического титрования 334

Органическая химия

- Сагиян А.С., Акопян Е.И., Геолчянян А.В., Дадаян С.А., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Паносян Г.А.* Энантиоселективный синтез новых 4,5,6,7-тетрагидробензотиофенсодержащих аналогов (S)- α -аланина 340
- Микаелян А.П.* Синтез этилового эфира N-(1-метил-3-фенилпропил)- β -аланина и его некоторых N-замещенных производных 349
- Геворгян Г.А., Гаспарян Н.К., Папоян О.А., Тумаджян А.Е., Паносян Г.А.* Синтез и исследование гидрохлоридов 3-(3-бром-4-метоксифенил)-1-морфолин-4-ил-2-фенилалкан-3-олов 354
- Сагиян А.С., Степанян Л.А., Дадаян С.А., Геолчянян А.В., Паносян Г.А.* Эффективный асимметрический синтез (S)- β -замещенных α -аминокислот через модифицированный Ni^{II} -комплекс шиффового основания дегидроаланина 361
- Авакян А.С., Варганян С.О., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А.* Синтез и исследование N-(1,4-бензодиоксан-2-ил)алкиламидов гетерилуксусных и пропионовых кислот 372
- Баятян Р.Б., Баятян Б.Э., Ерицян М.Л.* Жидкофазное окисление производных гемдихлорвинильных соединений молекулярным кислородом 379
- Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С.* Синтез новых аналогов хемотактических пептидов с использованием небелковых аминокислот 385
- Аттарян О.С.* Синтез сложных виниловых эфиров N-карбоксиэтилпиразолов 394

Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Григорян А.В., Маркарян Э.А. Синтез и биологическая активность фенилциклопентилметилзамещенных аминопропандиолов 398

Химия полимеров

Матнишян А.А., Ахназарян Т.Л., Акопян М.И., Егикян М.Г. Механизм образования структурных неоднородностей в полианилине..... 404

CONTENTS

General and Physical Chemistry

Sargsyan G.N. Excited particles in chemical gas-phase processes 297

Inorganic Chemistry

Hayrapetyan S.S., Hayrapetyan L.S., Banyan L.S., Khachatryan H.G. The influence of the way of obtaining micro-spherical silica gels from the stabilized silica sols on their porous characteristics 309

Khanamirova A.A., Hadimosyan H.R., Apresyan L.P. Formation of submicrocrystalline corundum modified by Mg^{2+} - and Mn^{2+} -ions from high-dispersed precursors obtained by cryochemical methods 317

Grigoryan F.H. Strontium radioisotope sorption on Armenian sodium-substituted mordenite rock 325

Analytic Chemistry

Darbinyan H.H., Shaposhnikova G.N., Khachatryan H.G. Study of the interaction of thallium(III) and thallium(I) with phenylthiourea and their determination by potentiometric and amperometric titration methods 334

Organic Chemistry

Saghiyan A.S., Hakobyan H.I., Geolchanyan A.V., Dadayan S.A., Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Panosyan H.A. The enantioselective synthesis of new 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen substituted derivatives of (S)- α -alanine 340

Miqaelyan H.P. Synthesis of an ethyl ether N-(1-methyl-3-phenylpropyl)- β -alanin and its some N-substituted derivatives 349

Gevorgyan G.A., Gasparyan N.K., Papoyan O.A., Tumajyan H.E., Panosyan H.A. Synthesis and study of the hydrochlorides of 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-1-morpholin-4-yl-2-phenylalkan-3-ols 354

Saghiyan A.S., Stepanyan L.A., Dadayan S.A., Geolchanyan A.V., Panosyan G.A. The efficient asymmetric synthesis of (S)- β -substituted α -amino acids through the modified Ni^{II} -complex of Schiff base of dehydroalanine 361

Avagyan A.S., Vardanyan S.O., Sargsyan A.B., Catinyan A.S., Noravyan O.S., Shirinyan E.A., Margaryan E.A. Synthesis and study of N-(1,4-benzodioxan-2-yl)alkylamides of heterylacetic and propionic acids 372

Bayatyan R.B., Bayatyan B.E., Yeritsyan M.L. Liquid phase oxidation of hem-dichlorovinyl compounds involving oxy-, amino- and acetoxy-groups by molecular oxygen 379

Danghyan Yu.M., Sargsyan T.H., Djamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Panosyan H.A., Saghiyan A.S. Synthesis of new analogs of chemotactic peptides with the use of nonprotein amino acids 385

Attaryan H.S. Synthesis of vinyl ethers of pyrazoles family 394

Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Gukasyan T.G., Tsatinyan A.S., Shirinyan E.A., Asatryan T.O., Margaryan K.Zh., Grigoryan A.V., Margaryan E.A. Synthesis and studies of biological properties of phenylcyclopentylmethyl substituted aminopropandioles ... 398

Polymeric Chemistry

Matnishyan H.A., Hakhnazaryan T.L., Hakobyan M.I., Egikyan M.G. The mechanism of formation of structural heterogeneities in polyaniline..... 404