

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

У.К. Уринов, О.С. Максумова

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

ТАШКЕНТ- 2020

УДК 112.244.(20)
ББК 70.120(34)5
У-08

Авторы Уринов У.К. , Максумова О.С.

В монографии изложена информация по синтезу и свойствам производных морфолина и мочевины; освещены закономерности превращений химических процессов и влияние основных параметров процессов на выход и качество получаемых продуктов; уделено внимание изучению процесса взаимодействия мочевины и морфолина с эпихлоргидрином, синтезу новых производных морфолина с акриловой, метакриловой кислотами и ионами двухвалентных металлов; методам оценки токсичности, антибактериальных свойств и областей применения полученных соединений. Отражены особенности технологического оформления процессов получения продуктов на основе мочевины и морфолина.

Монография предназначена специалистам в области химии и технологии органического синтеза. Она может быть полезна студентам и преподавателям высших учебных заведений по специальности «Органический синтез» и «Высокомолекулярные соединения».

УДК 112.244.(20)
ББК 70.120(34)5
У-08

Рекомендовано Советом ТКТИ, прототкол №_5_ от 28.03.2020 г.

ISBN 978-9943-564-17-6

© Издательство «Navro‘z», 2020.

©ТКТИ, 2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СИНТЕЗА, СВОЙСТВ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА (литературный обзор).....	6
1.1. Получение, свойства и применение гетероциклических соединений с морфолиновыми фрагментами.....	6
1.2. Исследование получения металлорганических соединений на основе гетероциклических лигандов.....	34
ГЛАВА 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА.....	41
2.1 Изучение спонтанной полимеризации морфолина с эпихлоргидрином.....	41
2.2 Исследование взаимодействия олигомера морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди.....	50
2.3 Синтез новых производных морфолина с акриловой и метакриловой кислотами.....	57
2.4 Полимеризация N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата.....	65
2.5 Исследование реакции синтеза морфолинобетаина взаимодействием морфолина с монохлорацетатом натрия.....	70
2.6. Исследование реакции взаимодействия мочевины с эпихлоргидрином.....	85
ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ, ТОКСИЧНОСТИ И ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	96
3.1 Исследование антибактериальных свойств олигомеров на основе морфолина.....	96
3.2. Изучение поверхностно-активных свойств синтезированных полимеров на основе N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата.....	99
3.3 Изучение токсических свойств препарата на основе морфолина.....	102
3.4. Применение олигомеров на основе морфолина и эпихлоргидрина для получения кожевенных материалов.....	108
3.5. Технологии получения олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином и гомополимера на основе N-морфолино-3-хлоризопропилакрилата.....	110
ЛИТЕРАТУРА.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Полифункциональные азотсодержащие соединения - перспективный класс органической химии, отличающихся наличием в молекулах реакционно-активных групп, на основе которых путем химической реакцией можно получать мономеры и полимеры с заданными свойствами и строением. Использование алифатических и гетероциклических аминов для синтеза полифункциональных азотсодержащих соединений с полезными свойствами является актуальным направлением в современном органическом синтезе. Это объясняется высокой реакционной способностью аминов и наличием исходной сырьевой базы.

В последнее время повышенный интерес привлекают мочевины и его производные, уникальные свойства которых перспективны для применения во многих областях промышленности - это инсектициды, фунгициды, лекарственные вещества, ингибиторы кислотной коррозии, промежуточные продукты органического синтеза и др.

Из алифатических аминов, доступным источником сырья для получения полифункциональных соединений является мочевины – крупнотоннажный промышленный продукт ООО МаксамЧирчик, область применения которого в настоящее время ограничена. Из гетероциклических аминов – морфолин, содержащий атомы азота и кислорода, также является доступным реакционноспособным сырьем, так как атом водорода в морфолине достаточно подвижен и может быть легко замещен. Реакционноспособность этого атома позволяет получать различные производные морфолина, которые обладают ценными фармакологическими свойствами и широко используются в синтезе различных лекарственных препаратов, обладающих противовирусной, анальгетической активностью, а также их можно использовать в качестве ингибитора атмосферной и биологической коррозии металлов. С другой стороны, использование морфолина позволяет осуществить переход к азотсодержащим, зачастую труднодоступным, гетероциклическим соединениям.

Исследованы свойства большого ряда производных морфолина, однако синтез и свойства морфолинов, содержащих в своей структуре ненасыщенные углерод - углеродные связи оказались малоизученными. В связи с этим, изыскание и создание эффективных способов получения новых полифункциональных и гетероциклических соединений на основе мочевины и морфолина, а также изучение их реакционной способности и строения, кинетических особенностей процесса в целом обуславливают актуальность выбранной тематики, как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте.

Исходя из этого, нами сделана попытка обобщить результаты исследований в области синтеза и изучения свойств, производных мочевины и морфолина. В данной монографии приведены результаты обобщения исследований в области этерификации, полимеризации и химического превращения соединений, содержащие фрагменты мочевины и морфолина.

Определенный интерес представляют исследования по получению непредельных гетероциклических соединений на основе морфолина с акриловой и метакриловой кислотами, выявлены оптимальные условия их синтеза; на базе морфолина и эпихлоргидрина синтезирован хлоргидрин и на его основе показана возможность получения новых производных морфолина с бензотриазолом, бензимидазолом, акриловой и метакриловой кислотами. Изучены кинетических закономерностей реакции радикальной полимеризации мономера на основе 1-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами; выявлены оптимальные условия их получения.

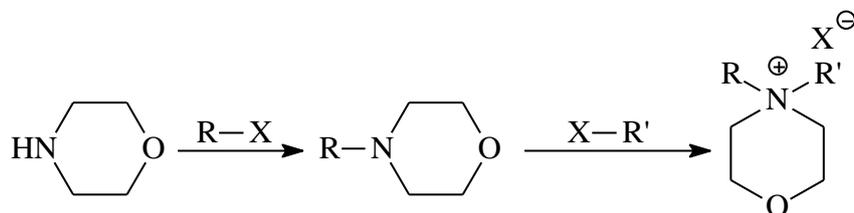
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СИНТЕЗА, СВОЙСТВ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

1.1. Получение, свойства и применение гетероциклических соединений с морфолиновыми фрагментами

На современном этапе развития науки приоритетным направлением являются исследования в области химии гетероциклических соединений, где особое место отводят насыщенным шестичленным моно- и бициклическим азотистым гетероциклам. Данный выбор объясняется фармакологической активностью, присущей соединениям данного класса. В связи с этим изучение химического состава, структуры и свойства производных морфолина обладает наибольшей актуальностью.

Предложена модельная схема химических процессов, протекающих при синтезе морфолина, и решена соответствующая ей система кинетических уравнений. С ее помощью обработаны результаты лабораторных исследований и определены значения кинетических констант. Результаты обработки положены в основу математической модели промышленного реактора для синтеза морфолина. Модель использована для проведения математического эксперимента, а его результаты – для повышения эффективности работы промышленного реактора [1].

Авторами синтезированы четвертичные аммониевые соли на основе галогенпроизводных и морфолина с разными функциональными группами [2]. Общая схема синтеза имеет следующий вид:

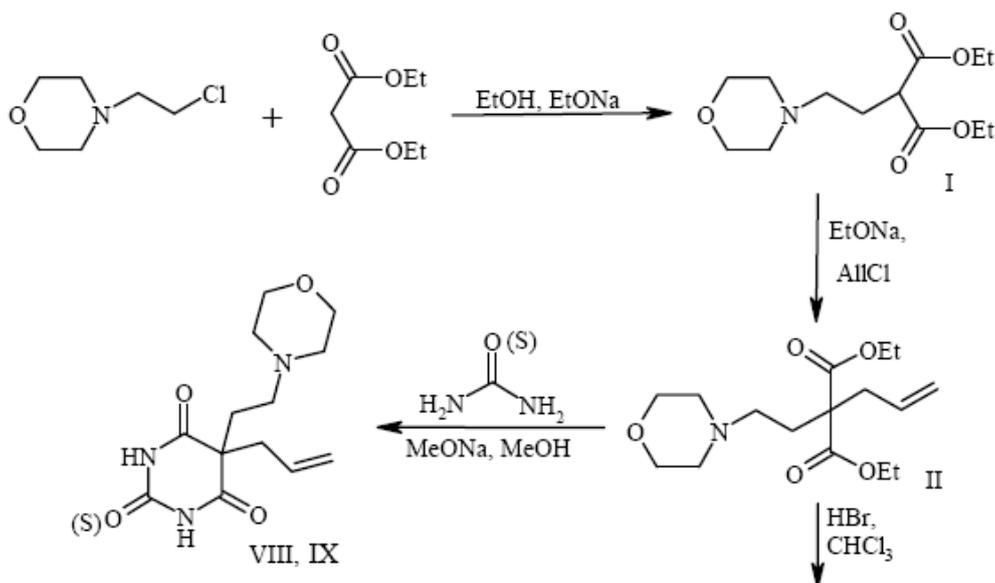


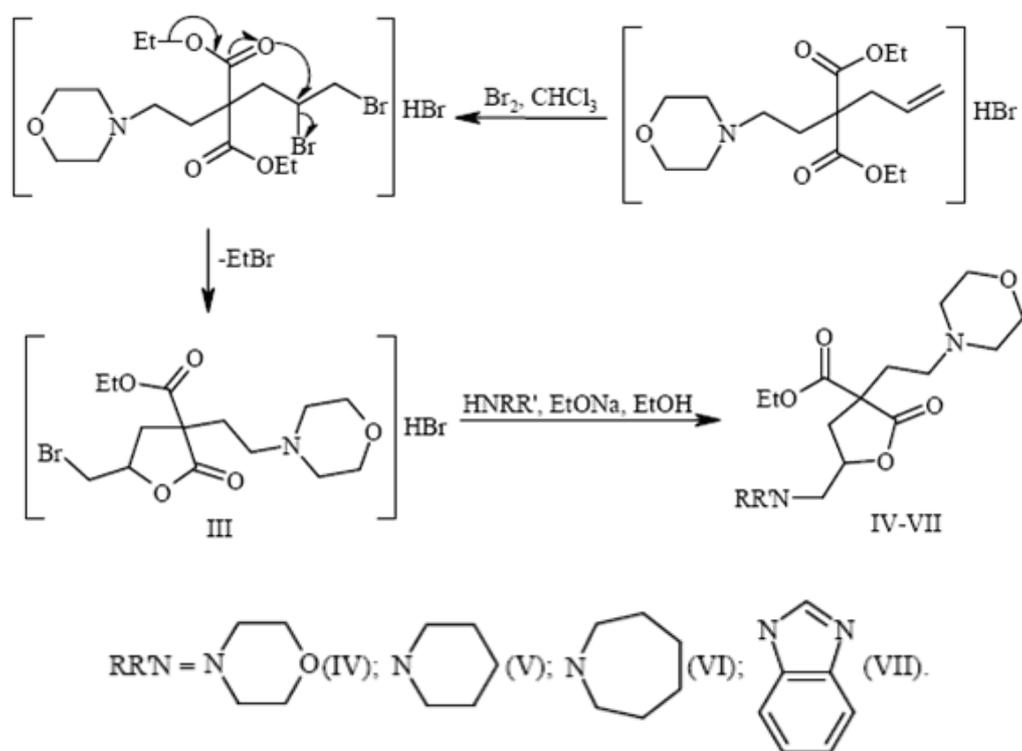
где: R = R' = $\text{---H}_2\text{C---}$ (cyclohexane ring); $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$; $\text{---CH}_2\text{---CH=CH}_2$; X = Cl, Br

В качестве галогенпроизводных (как для синтеза третичных аминов, так и для синтеза четвертичных аммониевых солей) использовали бензил хлористый, этиленхлоргидрин, бутил бромистый, аллил бромистый. На стадии синтеза N-замещенных морфолина взаимодействие морфолина с галогенпроизводными характеризуется быстрым протеканием дегидрогалогенирования, что вероятно, связано с высокой основностью морфолина.

Авторами разработан метод синтеза диэтилового эфира 2-аллил-2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты взаимодействием аллилхлорида в среде абсолютного этанола с натриевым производным диэтилового эфира 2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты, полученным взаимодействием натрий малонового эфира с 4-(2-хлорэтил)морфолином. Эфир, имея аллильную и две этоксикарбонильные группы, может служить основой для получения новых производных морфолинсодержащих соединений [3].

Установлено, что реакция протекает в среде абсолютного метанола при соотношении исходных компонентов 1:1 в присутствии метилата натрия при нагревании до 50–55 °С в течение 5 часов. Взаимодействием бутанолида-4 с некоторыми N-нуклеофилами (морфолином, пиперидином, азепаном, бензимидазолом) в среде абсолютного этанола в присутствии этилата натрия получены бутанолиды-4, содержащие различные фармакофорные группы:





Строения синтезированных соединений установлены на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и элементных анализов.

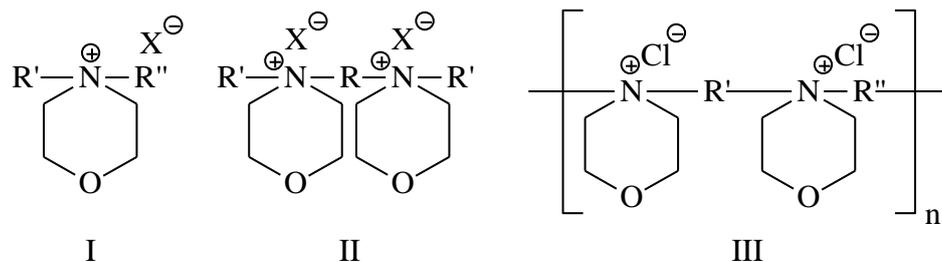
В работе рассмотрены результаты исследований авторами перспективных ионных жидкостей на основе производных морфолина [4]. Синтезированы ионные жидкости на основе производных морфолина с разной катионной и анионной частью [5-7].

В зависимости от анионной части различают ионные жидкости на основе производных морфолина, оксиановых соединений с ионами: Cl^- , Br^- , I^- , BF_4^- , H_2PO_4^- и HSO_4^- .

В зависимости от катионной части различают ионные жидкости на основе:

- четвертичных аммониевых солей – производных морфолина;
- дичетвертичных аммониевых солей – производных морфолина;
- полимерных четвертичных аммониевых солей – производных морфолина;

Общие структурные формулы новых синтезированных ионных жидкостей на основе производных морфолина можно представить следующим образом:



где: $X^- = Cl^-; Br^-; I^-$; I–III - ионные жидкости на основе производных морфолина: I–четвертичные аммониевые соли; II–дичетвертичные аммониевые соли; III–полимерные четвертичные аммониевые соли.

Показано, что механизм термоокислительной деструкции этих соединений сложный, многоступенчатый и протекает в результате окислительных процессов с образованием стабильного массового остатка в диапазоне от $340\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $500\text{ }^{\circ}\text{C}$. Устойчивость к термоокислительной деструкции ионной жидкости на основе производных морфолина зависит от природы радикалов катионной части и анионов.

В работе проведено сравнительное изучение антимикробных свойств новых дитиокарбаминовых производных морфолина [8]. Соли получены взаимодействием морфолина с сероуглеродом. Для определения оптимальных условий синтеза реакцию амина с сероуглеродом проводили в различных средах, таких как: диэтиловый эфир, бензол, диоксан и вода. В результате проведенного исследования установлено, что во всех средах, кроме воды, основным продуктом реакции является соль дитиокарбаминовой кислоты с исходным амином: Выход конечного продукта составляет 76 — 95 %. Оптимальные условия синтеза: растворители - бензол или диэтиловый эфир, температура среды — от $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$. В водных растворах наблюдается разложение дитиокарбаминовых кислот на исходные компоненты. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены элементным анализом и данными ИК-спектров.

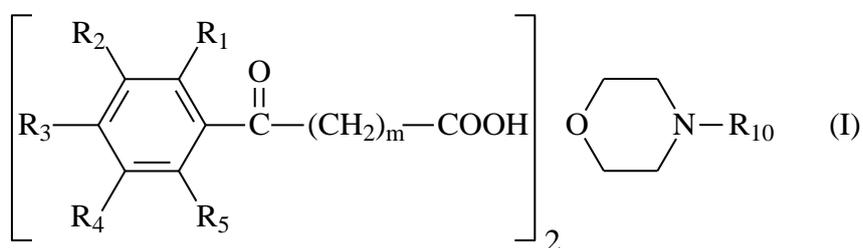
Разработана технология получения борорганических соединений, в частности амин-боранов, а именно морфолин-борана, который может быть использован в качестве селективного восстановителя в водных и

органических средах, а также как гидроборирующий агент в тонком органическом синтезе [9]. Способ получения морфолин-борана включает взаимодействие морфолина с дибораном в среде растворителя при пониженной температуре с последующим выделением конечного продукта. Новым в способе является то, что в качестве растворителя используют углеводородный растворитель с температурой плавления не выше $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и процесс ведут при температуре $(-5)\text{--}(-20)\text{ }^{\circ}\text{C}$. Причем в качестве углеводородного растворителя предпочтительно использовать толуол и процесс вести при объемном соотношении морфолин : углеводородный растворитель, равном $1:1,5 - 4,5$. Технический результат, который может быть достигнут при реализации предлагаемого способа, состоит в упрощении технологии производства морфолин-борана за счет исключения трудоемкой стадии вакуумной дистилляции при отделении органического растворителя от целевого продукта и стадии введения водного растворителя гидроксида щелочного металла для стабилизации морфолин-борана и повышении выхода целевого продукта до $93\text{--}98,5\%$ (по прототипу - 86%) при сохранении высокой степени чистоты. Содержание основного вещества $98,9\text{--}99,8\%$ (по прототипу $99,8\%$). Новый способ получения морфолин-борана технологически прост в осуществлении и экономически выгоден при реализации в промышленных условиях.

Данная работа относится к комплексам производных морфолина с кетокарбоновыми кислотами, составам для покрытия, содержащим органическое пленкообразующее связующее, предпочтительно, средствам для покрытия, и новым коррозионным ингибиторам, а также их применению в покрытиях для защиты металлических поверхностей [10].

Было установлено, что при прохождении реакции обмена кетокарбоновой кислоты с производным морфолина без растворителя или в присутствии апротонного растворителя образуются кристаллические комплексы, состав которых представляет собой две части кислоты и только одну часть основания. Эти кристаллические комплексные соединения

наиболее пригодны в качестве коррозионных ингибиторов в покрывных составах для защиты металлических поверхностей, а также для предварительной обработки металлических субстратов. Кристаллические комплексные соединения не воздействуют на лаковую систему, в частности, водную лаковую систему и в покрывных составах отличаются исключительно хорошей стабильностью при хранении. Они пригодны как для временной, так и для постоянной защиты против коррозии. Кроме того, эти лаковые системы отличаются исключительной влагопрочностью. Общая схема кристаллических комплексных соединений:



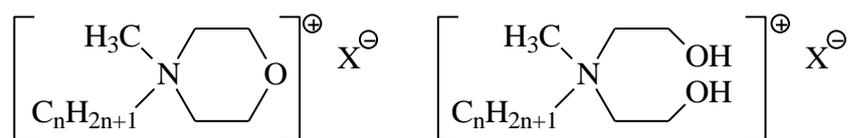
где R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют водород, галоген, нитро, циано, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -алкил, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ -алкенил, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкилтио, незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкилом $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил; незамещенный или замещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкилом $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арилокси; незамещенный или замещенный на арильном остатке 1 до 3 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкилом $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ -арилалкил; $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{COR}_6$ или причем по крайней мере один из остатков R_1 до R_5 означает водород, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ -алкил; остатки R_1 и R_2, R_2 и R_3, R_3 и R_4 или R_4 и R_5 вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют бензо- или циклогексенильное кольцо, R_6 означает $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ - алкил, прерванный кислородом, серой или $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ - алкил; незамещенный или замещенный на арильном остатке 1 до 3 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - алкилом $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ - арилалкил, R_7 и R_8 независимо друг от друга представляют водород, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ - алкил или прерванный кислородом, серой или $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ - алкил, R_9 означает водород или $\text{C}_1\text{-C}_8$ - алкил, R_{10} представляет $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ - алкил, прерванный кислородом, серой или $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ - алкил; $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ - циклоалкил, $\text{C}_2\text{-C}_{15}$ - алкенил, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ - алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ - алкилтио,

незамещенный или замещенный C_1-C_4 - алкилом C_6-C_{10} - арил; незамещенный или замещенный C_1-C_4 - алкилом C_6-C_{10} - арилокси; незамещенный или замещенный на арильном остатке 1 до 3 C_1-C_4 - алкилом C_7-C_{12} - арилалкил, и m означает целое число от 2 до 5. Галоген означает, например, фтор, хлор, бром или йод.

Авторами предложены новые высокоэффективные смешанные растворители морфолин-этаноламин (МЭА) и морфолин-этиленгликоль (МЭГ) для извлечения низших ароматических углеводородов из катализаторов риформинга [11]. Установлено наличие интенсивного межмолекулярного взаимодействия при смешении в системе морфолин-МЭГ путем расчета величин отклонений физико-химических свойств от аддитивных значений. Произведена оценка параметров межмолекулярных взаимодействий смешанных экстрагентов и ароматических углеводородов с использованием метода линейного магнитного двулучепреломления, выявлено наличие неаддитивных эффектов взаимодействия растворителя морфолин-МЭГ с бензолом.

Установлены закономерности изменения селективности и растворяющей способности изученных биекстрагентов в зависимости от их состава. Показано, что высокую селективность проявляют смешанные растворители с интенсивным межмолекулярным взаимодействием, характеризующиеся положительными отклонениями предельных коэффициентов активности парафиновых углеводородов от аддитивных значений, значительно превышающих отклонения извлекаемых ароматических углеводородов.

Авторами разработан способ разрушения смазочно-охлаждающей жидкостей, содержащих радионуклиды, методом деэмульгирования, в качестве деэмульгатора используют четвертичные соли морфолина и/или диэтаполамина формулы [12]:



где: $n=12-16$, а $X=\text{Cl}^-, \text{Br}^-$.

Разрушаемую эмульсию подкисляют до pH 5-6 и прибавляют деэмульгатор в виде водной 1-2%-ной дисперсии в воде. После расслоения эмульсии с образованием масляного и водного слоев их разделяют приемлемым методом. Нижним пределом содержания деэмульгатора в разрушаемой эмульсии является 1%. При более низком содержании деэмульгатора увеличивается время расслоения эмульсии. Верхним пределом содержания деэмульгатора в разрушаемой эмульсии принято 2%. При более высоком содержании деэмульгатора в разрушаемой эмульсии скорость расслоения эмульсии не увеличивается, повышается расход дисперсии деэмульгатора, а в водном слое разрушенной эмульсии содержится непрореагировавший деэмульгатор. Кроме этого, в водном слое разрушенной эмульсии концентрация радионуклидов более не уменьшается. Нижним пределом количества углеродных атомов в алифатическом радикале четвертичной аммониевой соли принято 12 углеродных атомов. При более коротком радикале повышается растворимость четвертичной соли в воде, а скорость и эффективность разрушения эмульсии снижаются. Верхним пределом количества углеродных атомов в алифатическом радикале четвертичной соли принято 16. При более длинном алифатическом радикале снижается растворимость четвертичной соли в воде, что ведет к возрастанию объема водной дисперсии деэмульгатора, необходимого для разрушения эмульсии.

В монографии систематизированы литературные данные о методах получения морфолина и его производных (N-формил-морфолина, N-ацетилморфолина и других), их физико-химических свойствах, селективности по отношению к различным разделяемым системам,

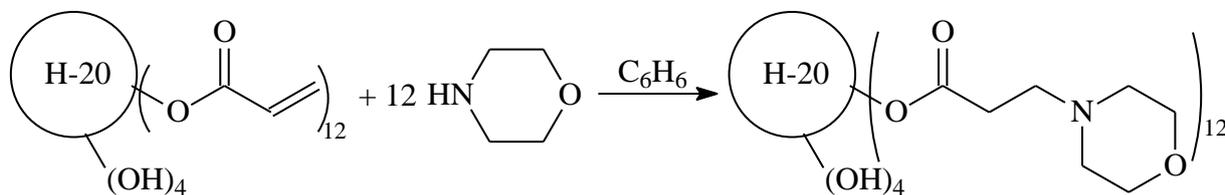
термодинамике фазовых равновесий в бинарных и многокомпонентных системах, технологии процессов разделения и очистки веществ - экстрактивной ректификации, экстракции, абсорбции [13].

Получены тетрахлорфerrаты четвертичного аммония, пиридиния, морфолиния [14]. Методами ИК-спектроскопии и УФ-спектроскопии в видимой области подтверждена структура солей. Изучена их антимикробная активность в отношении нескольких штаммов грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, а так же дрожжеподобных грибов.

В статье исследована терапевтическая эффективность комплексной терапии, включающей препарат тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат), у больных страдающих алкогольным гепатитом [15]. Показано, что морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат существенно влияет на клиническое течение алкогольного гепатита, что проявляется быстрым купированием астенического синдрома, исчезновением кожного зуда, иктеричности кожных покровов и склер. Выраженный гепатопротекторный эффект характеризуется быстрым исчезновением синдромов цитолиза и холестаза, нормализацией уровня билирубина в крови. морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат оказывает положительное влияние на процессы биосинтеза белка, что характеризуется восстановлением показателей общего белка и альбумина в крови.

Авторами получены биологически активные вещества среди 2-аминозамещенных 4-оксо-2-бутеновых кислот 4-арил-2-N-морфолино-4-оксо-2-бутеновые кислоты реакцией ароилпиро-виноградных кислот с морфолином [16]. Синтезированные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, труднорастворимые в спирте, бензоле и не растворимые в воде. Установлено, что большинство испытанных кислот обладают слабым противомикробным эффектом. Для всех исследованных соединений характерна анальгетическая активность, зависящая от заместителей в бензольном кольце.

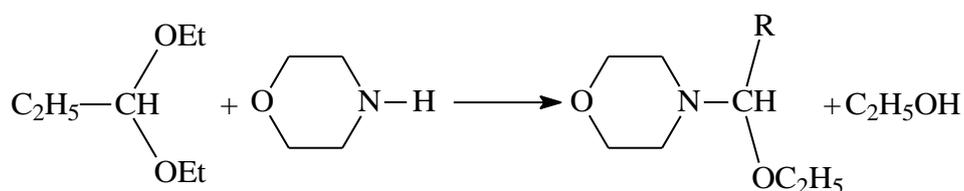
В работе реакцию морфолина с диэтиламином проводили при комнатной температуре 16-17 часов. Полученные производные морфолина были очищены переосаждением, структура доказана методами ЯМР ^1H , ИК-спектроскопией, состав – элементным анализом [17].



Сbынтрбhjdфyyst гиперразветвлённые полиэфиropолиамины и их полядерные комплексы Cu(II) являются ингибиторами каталитической активности протеиназы *Candida albicans*, снижая ингибирующую способность в ряду производных диэтиламина–морфолина– N,N -диметиламинопропиламина – этилендиамина, и обладают фунгицидной и фунгистатической активностями к культурам *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* [18,19].

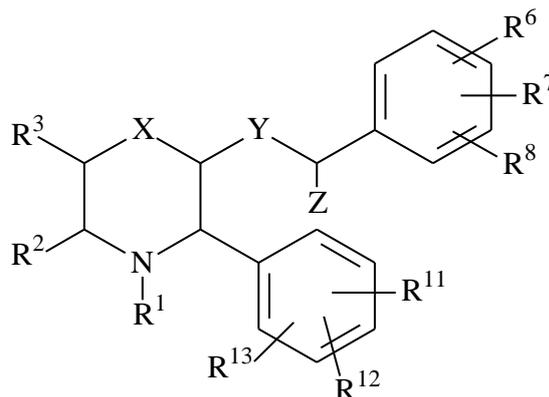
Авторы разработали способ получения N -метилморфолин- N -оксида (ММО), который находит применение как химикат-добавка в лакокрасочной промышленности, а также в качестве растворителя для натуральных и синтетических полимеров [20]. Способ получения N -метилморфолин- N -оксида в виде основания из моногидрата осуществляют путем его обезвоживания. Способ от предыдущих отличается тем, что N -метилморфолин- N -оксид (моногидрат) расплавляют и помещают в виде капель на непрерывно движущуюся поверхность, проходящую через зону с температурой $120\text{-}170\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1-5 мин.

Авторами работ установлено, что при взаимодействии алкидиэтилортоформиата с морфолином реакция идёт по месту разрыва связи C-O в молекуле алкидиэтилортоформиата и связи N-H в молекуле морфолина с выделением этанола из сферы реакции и образованием алкилэтоксиморфолилметана [21]:



$\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7.$

Описываются новые морфолиновые производные формулы [22]:



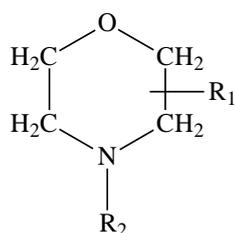
или их фармацевтически приемлемые соли, где R_1 выбран из группы, содержащей: (1) водород; (2) C_{1-6} -алкил, незамещенный или замещенный фенилом или гетероциклом, где гетероцикл выбран из группы, включающей имидазолил или триазолил, и где гетероцикл является незамещенным или замещен оксо-группой; R_2 и R_3 обозначают, каждый, водород; R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из группы, содержащей: (1) водород, (2) C_{1-6} -алкил, замещенный галогеном, и (3) галоген; R_{11} , R_{12} и R_{13} независимо, выбраны из водорода и галогена; X обозначает -O-; Y обозначает -O-; Z представляет собой C_{1-6} -алкил. Новые соединения являются антагонистами рецептора тахикинина .

Осуществлен синтез новых циклических производных 2-тиоурацила, в том числе содержащих N-морфолиновые заместители, обладающих психофармакологической активностью [23]. В результате психотропного скрининга *in vivo* синтезированных веществ выявлено соединение: 6-(3 морфолино)-7-метил-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он, антидепрессантная активность которого сопоставима с имипрамином.

Антибиотики будущего смогут "выключать" гены у микробов, считает лауреат Нобелевской премии Сидней Олтмен [24]. Он считает, что новые антибиотики будут не просто уничтожать патогенные микроорганизмы, а воздействовать на их генетические процессы. К таким лекарствам привыкания не будет. Об этом он говорил в своем выступлении на 38-ом конгрессе Федерации европейских биохимических обществ. Олтмен работает в этом направлении. Недалек тот час, когда простые молекулы антибиотиков, получаемые из природных источников, заменят синтезированными соединениями, которые будут выключать гены микробов.

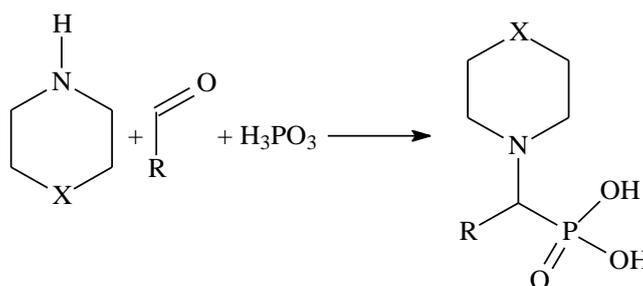
В основе этих препаратов будут находиться морфолиновые олигонуклеотиды, короткие цепочки синтезированных нуклеиновых кислот. Их уже используют в молекулярной биологии для изменения генов. Одним из перспективных направлений современной фармацевтики является соединение морфолиновых олигонуклеотидов с короткими молекулами пептидов. Эти конструкции соединяются с молекулами рибонуклеиновой кислоты, которая переносит информацию от ДНК, что приводит к разрушению клетки. Создание таких соединений считается одним из перспективных направлений в биофармацевтике. В данном случае, морфолиновые олигонуклеотиды "сливались" с короткими молекулами пептидов. Новые препараты успешно зарекомендовали себя в лабораторных исследованиях, уничтожая возбудителей малярии, отметил ученый.

Авторами синтезированы соединения, имеющие формулу, или его соли для предотвращения или снижения образования биопленки на абиотической поверхности или для предотвращения или снижения роста жизнеспособных микробов на абиотической поверхности [25]:



где R_1 представляет собой прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую от 8 до 16 атомов углерода в 2- или 3-положении морфолинового кольца, и R_2 представляет собой прямую или разветвленную алкильную группу, содержащую от 2 до 10 атомов углерода, замещенную гидроксигруппой, за исключением альфа-положения, причем сумма атомов углерода в группах R_1 и R_2 составляет, по меньшей мере, 10 и предпочтительно от 10 до 20. Абиотическая поверхность - это медицинское устройство, устройство для хранения текучей среды, устройство для доставки текучей среды или хирургический инструмент. Способ обеспечивает нежизнеспособность любой бактериальной биопленки.

Авторами изучена реакция взаимодействия морфолина пиридинкарбальдегидов и фосфорной кислоты [26]:

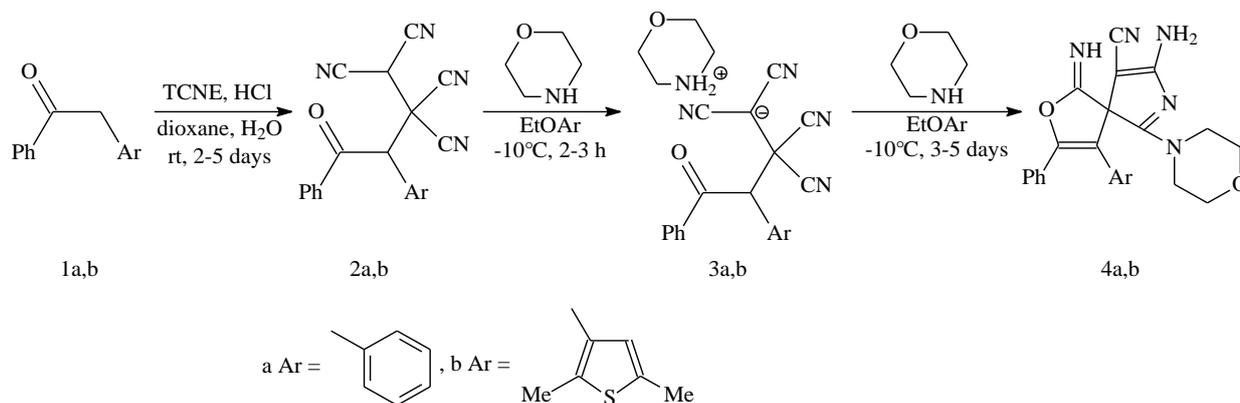


Реакция протекает в стандартных условиях, при трехчасовом кипячении реагентов с эквимольным количеством соляной кислоты. Найдено, что природа амина и положение азота в пиридиновом цикле существенного влияния на скорость протекание реакции и выход продуктов не оказывает.

Авторами исследована кинетика реакции пиперидина и морфолина с моно- и дизамещенными в феноксидном фрагменте фенилбензоатами [27]. Показано, что для соединений этого класса справедливо уравнение Гамета. Установлена линейность между логарифмами констант скорости реакций и pK_a уходящих групп эфиров. Синтезированы 9 новых N-замещенных амидов 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих гетероциклические фрагменты морфолина и пиперазина, и ариламида 2-адамантаноилметиленигидразино-4-оксо-5-фенилбут-2-еновых кислот [28].

Структура соединений доказана методами ИК-, ЯМР-, масс спектроскопии и элементным анализом. Выявлена низкая острая токсичность полученных соединений. Установлено, что в ряду производных, содержащих фрагменты пиперазина, наиболее активны вещества с электродонорной группой в ариламинном заместителе, а в ряду соединений содержащих морфолин, с электроноакцепторной группой в ариламинном фрагменте.

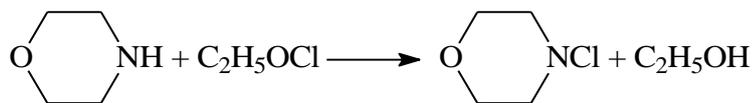
Совсем недавно на основе взаимодействия тетрацианоэтилированных 1,2-диарилэтанонов синтезированы спиросочлененные диарилэтены–8-амино-1-имино(оксо)-6-морфолино-2-окса-7-азоспиро[4,4]нона-3,6,8-триен-9-карбонитрилы [29]:



Результатом их взаимодействия явилось образование 3-арил-4-оксо-4-фенилбутан-1-,1,2,2-тетракарбонитрилов 2a,b с выходом 83-87%. Выяснено, что конечными продуктами реакции являются 8-амино-4-арил-1-имино-3,6,8-триен-9-карбонитрилы 4 a,b. В ходе данного процесса показано также образование солей тетрацианоалканонов-3-арил-4-оксо-4-фенил-1,1,2,2-тетрацианобутан-1-иодов морфолина 3 a,b, являющихся продуктами начального взаимодействия СН-кислот 2 a,b с морфолином.

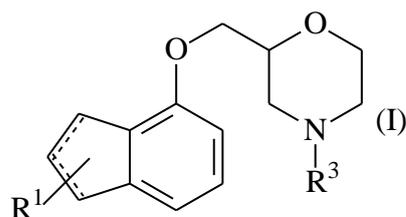
Другими авторами установлено, что при взаимодействии морфолина с этилгипохлоритом в бензоле или четыреххлористом углероде при нормальных условиях и мольном соотношении реагентов, равном ~ 2-10, селективно образуются N-хлорамины и этанол [30, 31]. Реакция протекает

экзотермично. Выше описанную реакцию можно представить следующим образом:



Оценка теплового эффекта реакции по данным энергий разрыва химических связей показывает, что в ходе реакции выделяется ~200-230 кДж/моль энергии.

Ниже представлена формула производного морфолина, где R^1 и R^3 одинаковы или различны, каждый обозначает атом водорода или низшую алкильную группу, R^2 обозначает атом галогена, и пунктирная линия обозначает необязательную двойную связь, или его фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтическая композиция на его основе [32]:

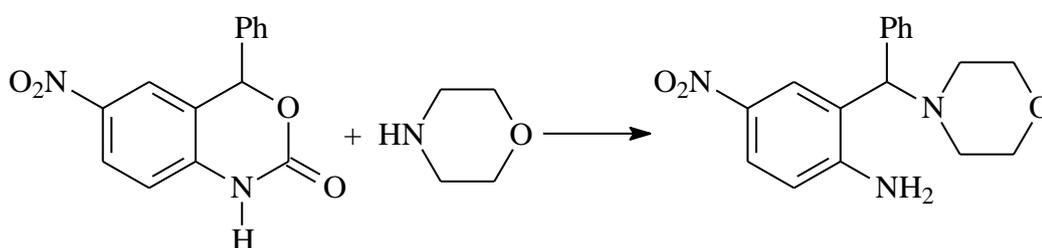


Реакцию проводят посредством перемешивания производного морфолина и производного инданолола в соответствующем соотношении в инертном растворителе в присутствии основания при комнатной температуре или при нагревании, или производное инданолола предварительно превращают в его соль натрия или калия и затем подвергают взаимодействию с производным морфолина в инертном растворителе при комнатной температуре или при нагревании. Защитную группу продукта отщепляют обычным путем, например, путем восстановления (например, каталитического восстановления, восстановления жидким аммиаком и т.д.) или обработкой кислотой. Инертный растворитель, включает бензол, хлороформ, диметилформамид, этиловый эфир, воду, метанол и этанол. Основание, включает гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрид натрия, гидрид калия, гидрид лития, карбонат натрия, карбонат калия, бутиллитий и

трет-бутоксид калия. Кислота включает уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, трихлоруксусную кислоту, соляную кислоту, серную кислоту и бромистоводородную уксусную кислоту.

Реакцию удаления защитной группы обычно проводят в инертном растворителе, таком, как метанол, этанол или ацетон, или в воде при комнатной температуре или при нагревании (при кипячении с обратным холодильником). Реакция имидоэфира с морфолином протекает аналогично с образованием амидина [33]. Строение полученного продукта доказано методом РСА.

Аверьянова Е.В и соавторы работы были заинтересованы в получении 2-амино-5-нитробензгидрилморфолина [34]. Взаимодействие бензоксазинов с морфолином путем нагревания в диэтиленгликоле при 210 °С приводит к образованию 2-амино-5-нитробензгидрилморфолина с выходом 30 % по следующей схеме:

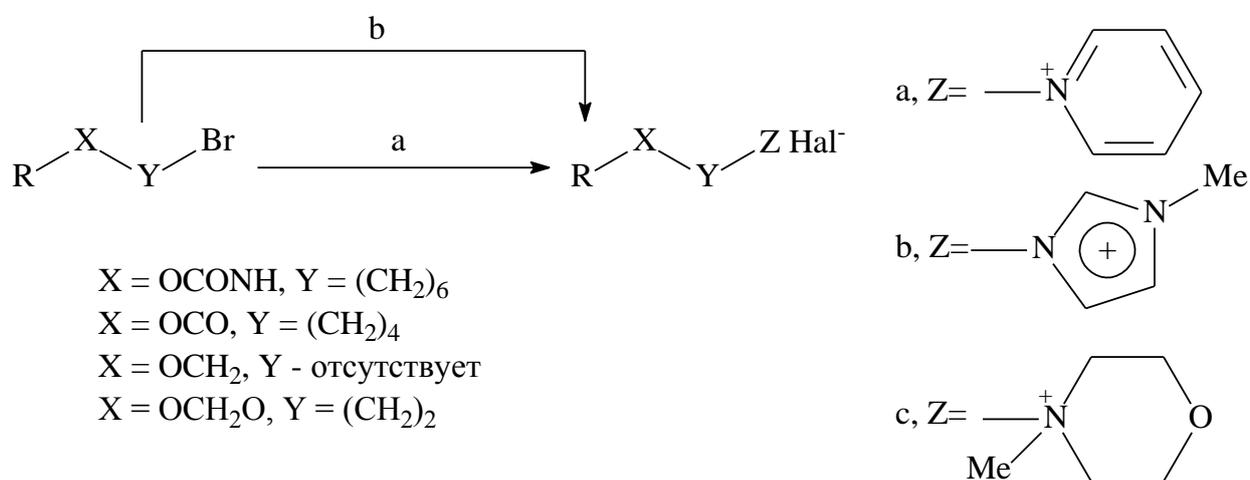


Авторами были изучены полибромароматических соединений с вторичными аминами (пиперидин, морфолин) [35]. Установлено, что в случае пиперидина и морфолина значительную часть составляют N-(тетрабромфенил)производные (для пиперидина соотношение о-:п-:м=11,7:1,8:1, для морфолина – 9,4:1,5:1, соответственно).

Образование N-(тетрабромфенил)производных пиперидина и морфолина в условиях изученных реакций возможно двумя путями. Первый из них включает восстановительное дебромирование гексабромбензола до пентабромбензола, который далее может подвергаться нуклеофильному замещению атома брома на остаток амина. Второй – восстановительное

дебромирование образующихся в результате замещения брома в C_6Br_6 *N*-пентабромфенилпроизводных. Авторами показано, что в условиях эксперимента осуществляется первый путь.

Авторами кватернизацией гетероциклических оснований (пиридина, *N*-метилимидазола и *N*-метилморфолина) бромидами 4а-с были синтезированы КА 9а-с, 10а-с, 11а-с с карбамоильным линкером (схема). В случае кватернизации *N*-метилморфолина реакцию проводили в присутствии йодида натрия, что позволило сократить продолжительность процесса и увеличить выходы целевых продуктов. При получении амфифилов 12а-с со сложноэфирным линкером было опробовано 2 подхода к формированию катионного домена. В первом случае амфирил 12а получали прямым взаимодействием пиридина с бромидом 5 с выходом 91%. Для синтеза липидов с *N*-метилимидазолиевой (12b) и *N*-метилморфолиниевой (12c) группами первоначально проводили алкилирование имидазола и морфолина бромидом 5, а последующая кватернизация третичных оснований йодистым метилом приводила к образованию КА 12b,c [36-38].

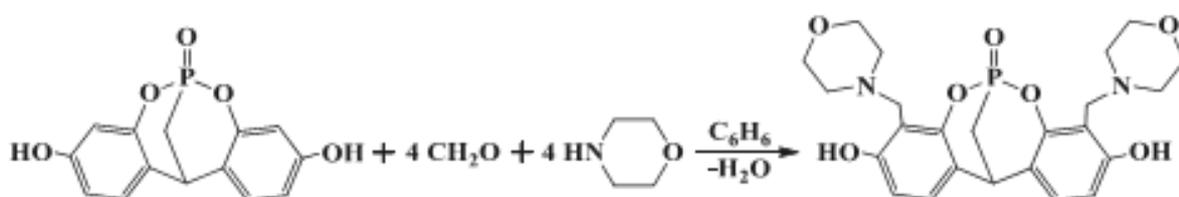


В работе приводятся сведения по синтезу новых, потенциально биологически активных соединений на основе гетероцикла – морфолина [39]. Алкилированием морфолина этиловым эфиром бромуксусной кислоты синтезирован этиловый эфир морфолилуксусной кислоты, взаимодействие которого с гидразин гидратом привело к гидразиду. Показана методика

синтеза и изучены условия циклизации тиосемикарбазида морфолилуксусной кислоты в щелочной среде с образованием бисгетероциклической системы. Описана возможность существования данного соединения в двух таутомерных формах: тионной и тиольной, то есть в виде 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона и 3-(морфолил-1'-метил)-5-меркапто-1,2,4-триазола. В нейтральной среде выделен один продукт, которому, на основании спектральных данных, приписано строение 3-(морфолил-1'-метил)-1,2,4-триазол-5-тиона. Структура новых синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ПМР-спектров, а также элементного анализа. Данные соединения потенциально обладают биологически активными свойствами и являются перспективными для дальнейших исследований.

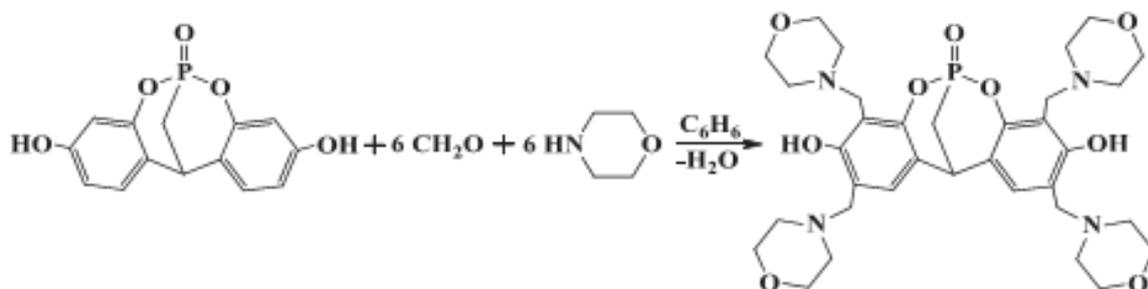
Авторами предложен способ получения N-фенильных производных морфолиновых алкалоидов из соответствующих N-норпроизводных действием Ph_3Vi в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ [40]. Синтезированный 17-фенил-17-нортебаин, как исходное сырье, может быть применен для получения N-фенилзамещенных алкалоидов.

Другими авторами исследована реакция конденсации бициклического фосфоната на основе резорцина с параформом и морфолином в среде бензола при соотношении реагентов 1:4:4 [41]. Схему реакции, с образованием дизамещенного производного, можно описать следующим образом:



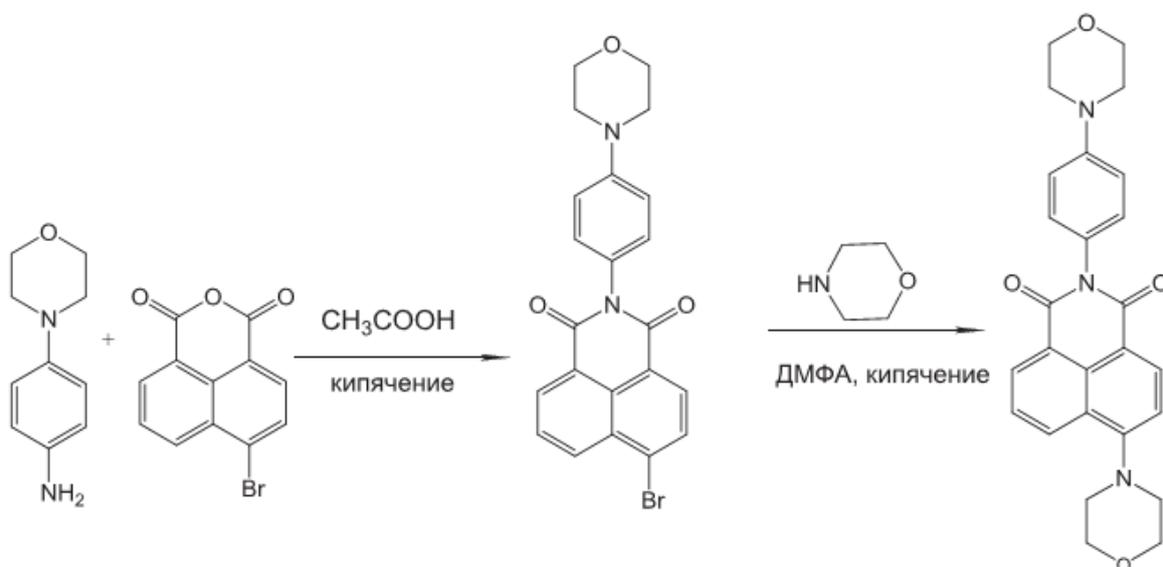
Структуру синтезированного соединения идентифицировали ЯМР-спектральным анализом, так в спектрах обнаружено, что ароматические протоны регистрируются в виде дублетов. Это говорит о том, что морфолиновый фрагмент находится в орто положении по отношению к

оксафосфорильной группе. А тетразамещенное соединение было получено взаимодействием бициклического фосфоната на основе резорцина с параформом и морфолином при соотношении реагентов 1:6:6 по следующей схеме:

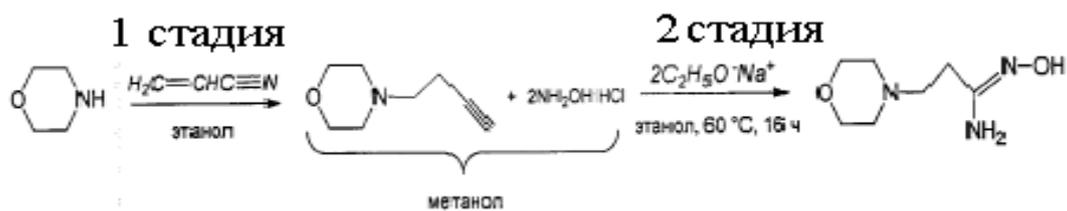


Авторами представлен обзор, в котором рассмотрены особенности фармакокинетики лекарственных препаратов, содержащих морфолиновый цикл [42 3]. В статье большое внимание уделено биотрансформации препаратов, и дана характеристик фармакологических эффектов, имеющих в своей структуре морфолиновое кольцо, том числе ребоксетин – (AS)-А-[(о-этоксифенокс)оензил]морфолин; виллоксазин - (RS)-2-[(2-этоксифенокс) метил]морфолин; инделоксазин – 2-(3-Н-инден-4-илоксиметил)морфолин, обладающий антидепрессорной активностью; морацизин – (10-[3-(4-морфолинил)-1-оксопропил]-10Н-(фенотиазин-2-ил)карбаминовой кислоты), являющийся антиаритмическим препаратом и др. Проведенный анализ показал о широком фармакологической спектре препаратов с морфолиновым фрагментом. Данные сведения делает химические структуры, содержащие морфолиновый фрагмент, особенно перспективными для разработки новых морфолинсодержащих соединений.

В другой работе представлены результаты получения нафталимидов с азотсодержащими соединениями – сенсоров на катионы металлов [43 4]. Морфолин и пиперидин были использованы авторами в качестве модельных соединений для выяснения закономерностей протекания реакций. В случае пара-морфолиноанилина в качестве ацилирующего агента был использован 4-бромнафталеновый ангидрид:



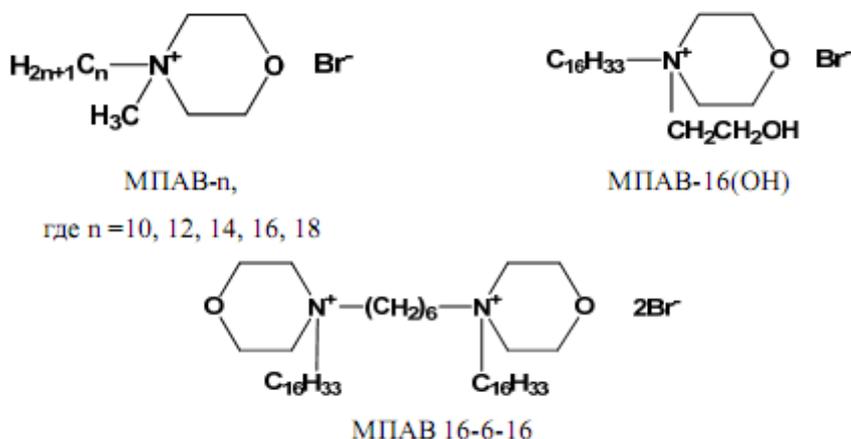
Авторами синтезированы азотистые производные карбонильных соединений, служащие исходными для создания соединения, обладающего противотуберкулезной активностью [44 5]. Синтез β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима состоит из двух стадий:



В первой стадии морфолин и акрилонитрил в среде этанола перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции этанол отгоняют на роторном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме при 124 °С (6 мм рт.ст.), выход β -морфолинопропионитрила составляет 84%. Во второй стадии в реактор добавляют двукратное количество этилата натрия в растворе абсолютного этанола и β -морфолинопропионитрила и двукратное количество гидрохлорида гидроксилamina в абсолютном метаноле. Реакционную смесь нагревают в течение 16 часов. Выход β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима составляет 50%.

Авторами синтезированы морфолиновые ПАВ и исследованы их антикоррозионная активность и антимикробные свойства [45]. Синтезированные морфолиновые соединения были испытаны в качестве ингибиторов сероводородной коррозии, а также смешанной (сероводородной и углекислотной) коррозии. Методом электрофоретического рассеяния света авторами определен электрокинетический потенциал. Высокое значение этого параметра, а также поверхностного потенциала мицелл исследуемого вещества, позволяет ожидать, что морфолиновые ПАВ будут эффективно адсорбироваться на металле, гидрофобизировать его и обеспечивать защитное действие.

В работе исследованы катионные ПАВ с полярной головной группой, содержащие морфолиновый фрагмент в молекуле, а также ПАВ, сочетающие в головной группе морфолиновый и гидроксиэтильный радикал [46]. Структурные формулы, которых приведены ниже:

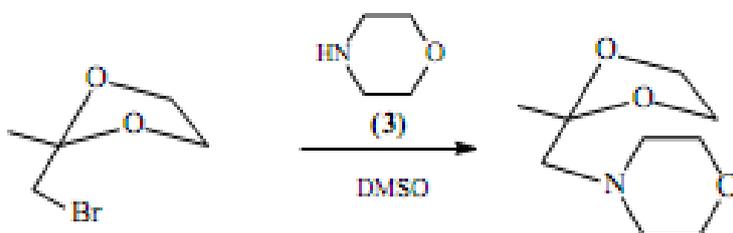


Авторы предполагали, что наличие в структуре этих ПАВ циклического фрагмента, содержащего атом кислорода, должно найти отражение в их поведении и свойствах [47]. Если гидроксиалкиламминиевые ПАВ при водородном связывании могут вступать донором протонов, то морфолиновые ПАВ могут принимать участие в водородном связывании за счет неподеленной пары электронов атома кислорода. Экспериментальные исследования методом тензиометрии показали, что соединение MPAV-n обладает выраженной поверхностной активностью, цетилметилморфолиний

бромид (МПАВ-16) в концентрации 0,04% (вес) способен снижать поверхностное натяжение на границе раздела вода/воздух до 38 мН/м.

В работе синтезированы комплексы трикарбонилтехнеция с дитиокарбаматными лигандами, содержащими морфолиновые функциональные группы [48]. Комплексы трикарбонилтехнеция с различными лигандами получали в две стадии. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью окрашивания трипановым синим. Прочность связывания комплексов со структурами клеток изучали методом вымывания. Максимальное накопление активности наблюдали через 90-120-мин после начала инкубирования. Показано, что наиболее перспективными из синтезированных комплексов с дитиокарбаматными лигандами оказались комплексы, содержащие морфолиновые функциональные группы.

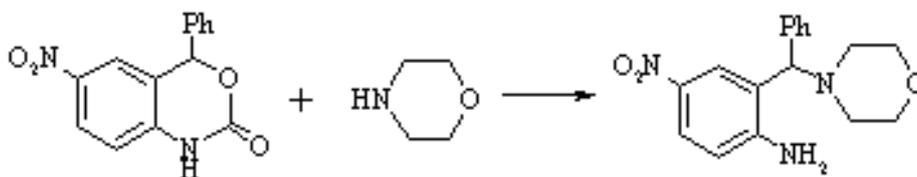
Авторами исследована реакция взаимодействия диоксолана с морфолином с образованием 2-метил-2(морфолин-1-ил)метил-1,3-диоксолана [49]:



Реакционную смесь нагревали при 115-120°C при перемешивании в течение 5 ч. По окончании реакции смесь охлаждали, вливая в нее необходимое количество раствора гидроксида натрия и перемешивали 1 ч. Затем промывали двукратным количеством дистиллированной воды и дважды экстрагировали этиловым эфиром. Продукт очищали методом колоночной хроматографии, выход составляет 99%.

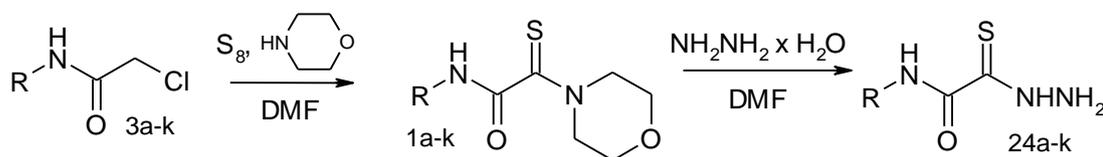
В работе изучена реакция аминирования бензоксазинов. Расщепление оксазинового цикла осуществлено путем аминирования морфолином в жестких условиях [50]. Показано, что через 6 часов нагревания в диэтиленгликоле при 210 °C образуется 2-амино-5-

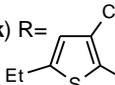
нитробензгидрилморфолин с выходом 30 %. Схему реакции можно описать следующим образом:



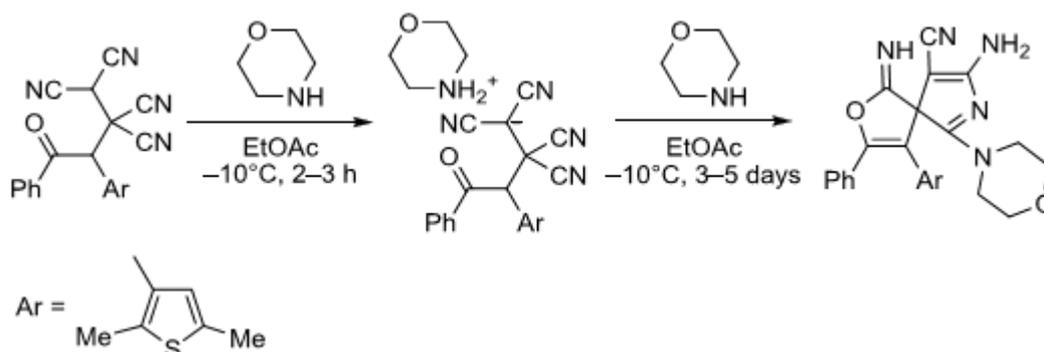
Строение синтезированного соединения подтверждено спектральными анализами.

Авторами синтезированы морфолиновые производные взаимодействием соответствующих α -хлорацетамидов с предварительно приготовленными растворами элементарной серы в морфолине [51]:



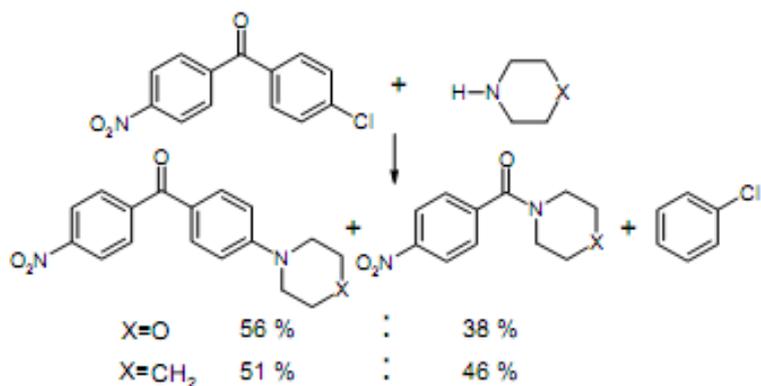
- 1, 3, 24: **a)** R= Ph; **b)** R= 4-ClC₆H₄; **c)** R= 4-MeOC₆H₄; **d)** R= 4-BrC₆H₄;
e) R= 4-FC₆H₄; **f)** R= 2,3-Cl₂C₆H₃; **g)** R= 2,3-Me₂C₆H₃; **h)** R= 3-MeC₆H₄;
i) R=4-MeC₆H₄; **j)** R=2-HOOC₆H₄; **k)** R= 

В работе синтезированы спиросочлененные диарилэтены – 8-амино-1-имино(оксо)-6-морфолино-2-окса-7-аза Spiro[4,4]иона-3,6,8-тиен-9-карбонитрилы на основе взаимодействия тетрацианоэтилированных 1,2-диарилэтанов с морфолином [52]:

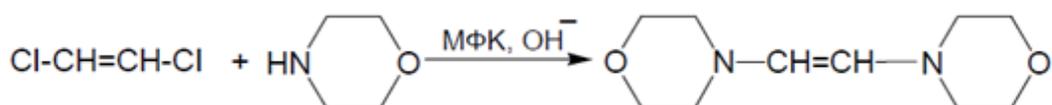


Строение солей доказано с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла.

Авторы обнаружили неожиданный процесс, связанный с деструктивными превращениями молекулы дифенилкетона и приводящий при атаке нуклеофилом к распаду молекулы по карбонильной группе. Эта реакция протекает при взаимодействии 4-хлор-4-нитробензофенона с морфолином [53]. При использовании комплекса аналитических методов было установлено образование в реакционной смеси нескольких продуктов:



Авторами осуществлена реакция образования 1,2-бисморфолиноэтилена взаимодействием 1,2-дихлорэтилена с морфолином в водно-щелочной среде в присутствии ТЭБАХ [54]:



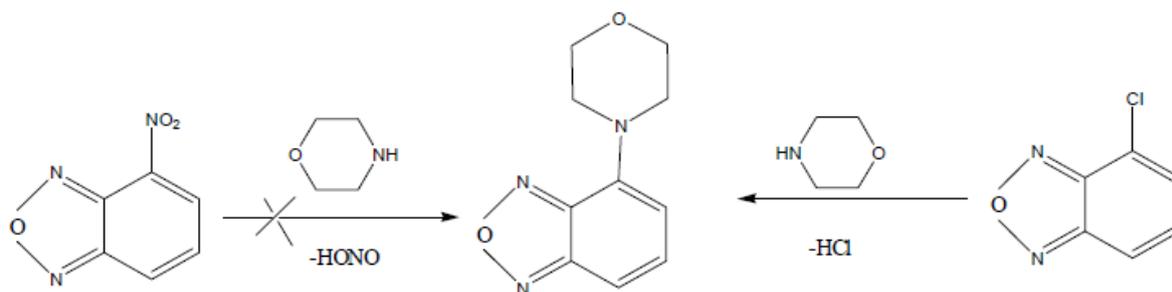
Далее проведена реакция 1,2-бисморфолиноэтилена с избытком CH_3I в среде спирта. С эквимольным количеством $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ фильтрованием был получен гидробромид морфолина, фильтрат представил собой смесь продуктов, в которой, по данным ЯМР 1H и ИК-спектров, авторам удалось идентифицировать α -морфолинопентен-4-аль.

В работе исследовано взаимодействие 2-бром-(3- β -бромэтан)индана с морфолином и пиперидином [55]. Установлено, что замещение атома брома аминами в структуре индана происходит по боковой цепи.

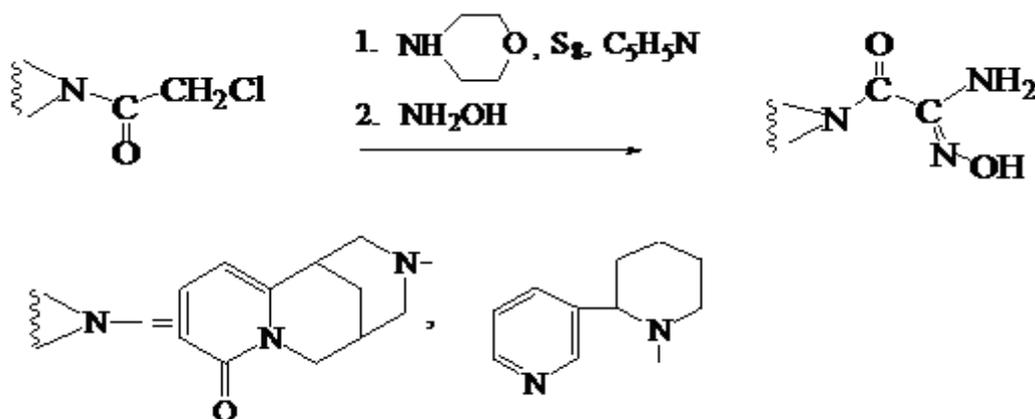
Исследована реакция взаимодействия с морфолином 4-хлорбензофуразана и 4-хлор-7-нитробензофуразана [56]. Первый субстрат реагирует с кипящим морфолином за 20 часов с выходом 92%, второй - при

комнатной температуре за несколько минут с выходом 95%. Разницу в уровнях активности этих соединений правомерно связать с наличием дополнительного активатора в виде нитрогруппы во втором субстрате.

В результате 4-нитробензофуразан с сочетанием в его структуре двух рядом расположенных сильных электроноакцепторных фрагментов реагирует с морфолином аномально с образованием сложной смеси продуктов, в которой 4-морфолинилбензофуразан отсутствует:

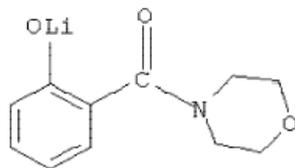


Осуществлен синтез карбамоиламидоксимов с достаточно высокими выходами (48-61%) реакцией соответствующего хлорацетида с морфолином в присутствии элементарной серы [57,58]. Установлено, что реакция легче идет в среде пиридина: продукты реакции выделялись с последующей обработкой реакционной массы солянокислым гидросиламином без промежуточного выделения образующегося монотиооксиамида:



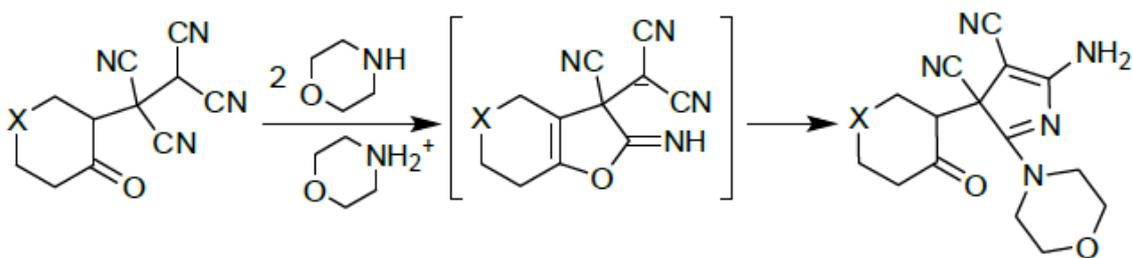
Авторы синтезировали водорастворимое производное салицилморфолида, который обладает ноотропной активностью в сочетании с антидепрессивным действием [59]. Реакцию осуществляют перемешиванием

при температуре 100°C в течение 60 мин. После охлаждения продукт отделяют фильтрованием, промывают небольшим количеством растворителя и сушат. Получают белое кристаллическое вещество с температурой плавления выше 270°C, выход которого составляет 96,7%:

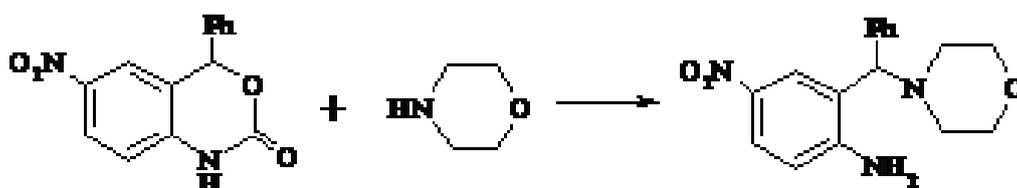


Авторами синтезированы новые лекарственные препараты, а именно 4-(1-гидрокси-1-метил-2-морфолиноэтил)бензойная (1) и 4-(1-гидрокси-2-морфолиноциклогексил)бензойная (2) кислоты [60]. Способ получения соединений (1) и (2) заключается во взаимодействии соответственно 4-(2-метил-2-оксиранил)бензойной и 4-пергидро-1-бензоксирен-1-илбензойной кислот с избытком морфолина при мольном соотношении 1/(5-20) в полярном растворителе при температуре 50-150°C в течение 3-10 часов.

Авторы установили, что тетрацианоалканоны взаимодействуют с морфолином в водной среде с образованием ранее неизвестных 5-амино-2-морфолин-4-ил-3-(2-оксоциклоалкил)-3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрилов – структурных аналогов пирролов [61]:



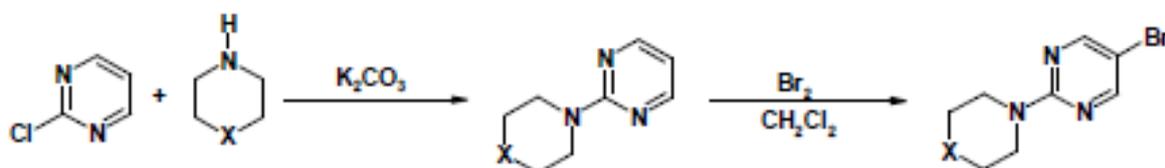
Расщепление оксазинового цикла осуществлено путем аминирования морфолином в жестких условиях [62]. Через 6 часов нагревания в диэтиленгликоле при 210 °C выделен 2-амино-5-нитробензгидрилморфолин с выходом 30 % по следующей схеме:



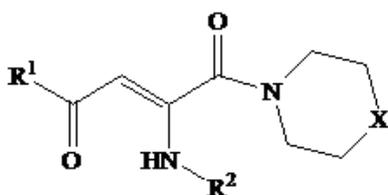
Авторами изучено взаимодействие 3-галоген-4-нитрозофенолов с морфолином [63]. Установлено, что в отличие от нитрозофенола, реагирующего с аминами путем замещения гидроксигруппы, в исследуемых авторами субстратах происходит нуклеофильное замещение галогенид-иона.

Известно, что присутствие морфолинового фрагмента в (гет)арилзамещённых пиримидинах коррелирует с проявлением у этой группы соединений фармакологических свойств, что определяет интерес к синтезу новых её представителей. Удобным способом введения морфолинового и тиоморфолинового заместителей в пиримидиновое кольцо являются реакции нуклеофильного ароматического замещения в соответствующих галогензамещённых субстратах.

Авторами исследована реакция взаимодействия 2-хлорпиримидина с морфолином и тиоморфолином [64]. Функционализация положения 2-хлорпиримидина в пиримидине действием морфолина и тиоморфолина, позволила активировать этот субстрат к электрофильной атаке и провести бромирование полученных 2-(тио)морфолинопиримидинов с образованием 5-бром-2(тио)морфолинопиримидинов по схеме:



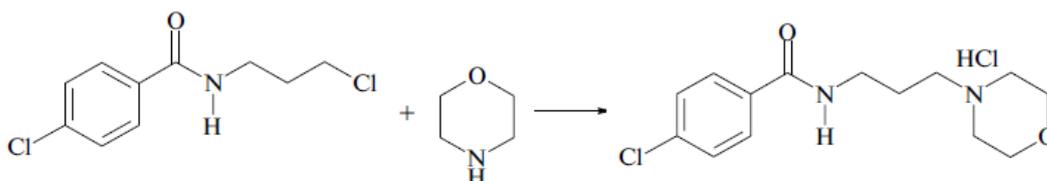
В работе синтезированы N-замещённые амиды 2-ариламино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислоты дециклизацией 5-арил-3-арилимино-3Н-фуран-2-онов под действием морфолина [65]. Реакция протекает в среде безводного толуола при нагревании в течение 0,5–1 ч, давая продукты с хорошим выходом. Строение синтезированного соединения представлено ниже:



где, X=O, R¹=C₆H₅, R²= 4-ClC₆H₄.

Авторы разработали способ получения N-(2,6-дибром-4-нитрофенил)-2-морфолино-ацетамида взаимодействием N-(2,6-дибром-4-нитрофенил)-2-бромацетамида с морфолином в среде абсолютного толуола [66]. Реакционную смесь нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 часа.

В работе исследован синтез бефенола взаимодействием 4-хлор-N-(3-хлорпропил)бензамида с морфолином в присутствии акцептора хлористого водорода по следующей схеме [67]:



1.2. Исследование получения металлоорганических соединений на основе гетероциклических лигандов

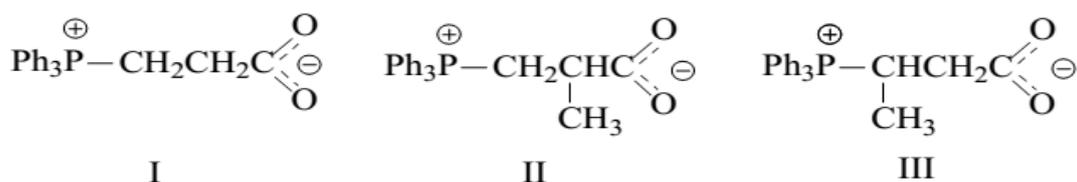
Комплексные соединения широко распространены и находят применение в технике, фармакологии, в аналитической химии для количественных, качественных определений, в процессах экстракции и концентрирования микроэлементов. Комплексные соединения образуют как металлы, так и неметаллы. Особый интерес для современной науки представляют комплексные соединения металлов с различными органическими лигандами. При этом удастся реализовать самые разнообразные задачи.

Известно, что многие белки и ферменты являются металлокомплексами: в их активных центрах содержатся ионы металлов, которые могут играть роль кислоты Льюиса или редокс-агента, либо

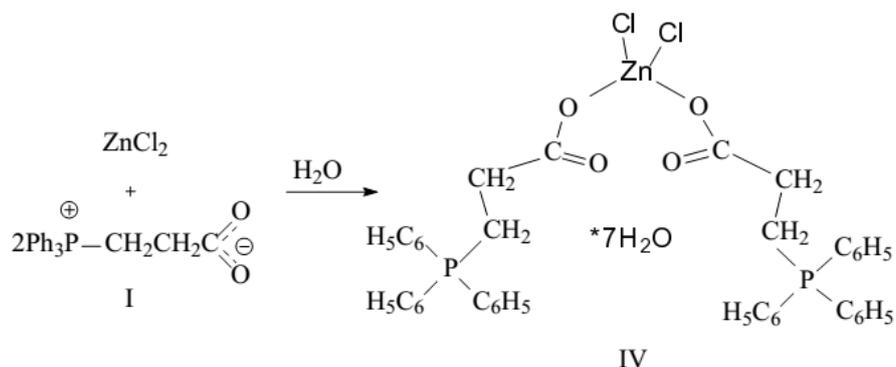
выполнять функцию стабилизатора структуры белка. Фактически металлофермент можно рассматривать как очень большое координационное соединение, в котором органическая часть молекулы представляет собой лиганд, который связан с соответствующим металлоцентром. В биомолекулярной химии к биометаллам относят: Fe, Zn, Cu, Mo, Co, Ni, Mn, V, Ca, Mg, K, Na, Li. С целью моделирования активных центров ферментов нам представлялось весьма привлекательным синтезировать комплексы металлов на основе структурных аналогов [16].

Исходя из структурной аналогии карбоксилатных фосфатаминов с протеиногенными аминокислотами, предположили, что их металлопроизводные – комплексы или соли – могут обладать биоактивными свойствами по отношению к различным субстратам. Вместе с тем, за небольшим исключением, способы получения и свойства металлических производных фосфатаминов практически не изучены. Настоящая работа авторов является началом серии публикаций, посвященных методам синтеза и изучению структуры продуктов взаимодействия карбоксилатных фосфатаминов с ионами металлов различной природы с целью изыскания среди них веществ с практически полезными свойствами.

Из большого разнообразия синтезированных ранее ацилатных фосфатаминов были выбраны наиболее доступные из них – соединения (I–III), полученные из трифенилфосфина и соответственно акриловой (I), метакриловой (II) и кротоновой (III) кислот. При этом полагали, что наличие или отсутствие донорной метильной группы, а также ее расположение относительно ацилатного донорного центра могут сказаться как на легкости образования металлопроизводных, так и на их структуре.

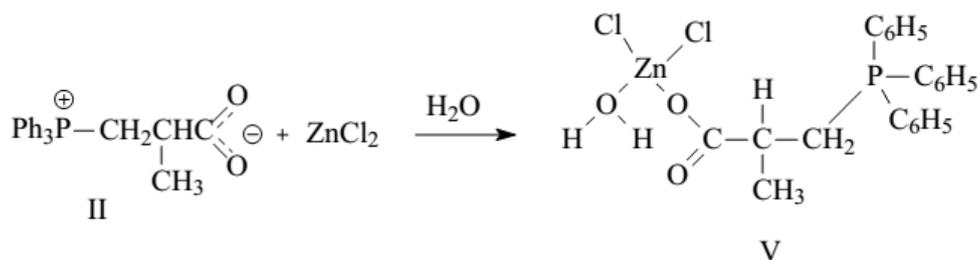


В качестве доступного и в то же время биологически важного микроэлемента выбран ион цинка, использованный в реакциях с бетаинами в виде дихлорида. Вопреки ожиданию, реакция между $ZnCl_2$ и β -трифенилфосфоний-этилкарбоксилатом (I) в соотношении 1 : 2 в водной среде не приводит к продуктам анионного обмена с образованием диацилата цинка и хлорид-анионами в качестве противоионов трифенилфосфониевого центра. Металл ведет себя в этом случае как Льюисова кислота и присоединяет две молекулы бетаина по их ацилатному фрагменту с образованием кристаллического комплекса (IV) с четырехкоординированным атомом цинка и сохранением фосфобетаинового ост-ова в обоих фосфорорганических лигандах.

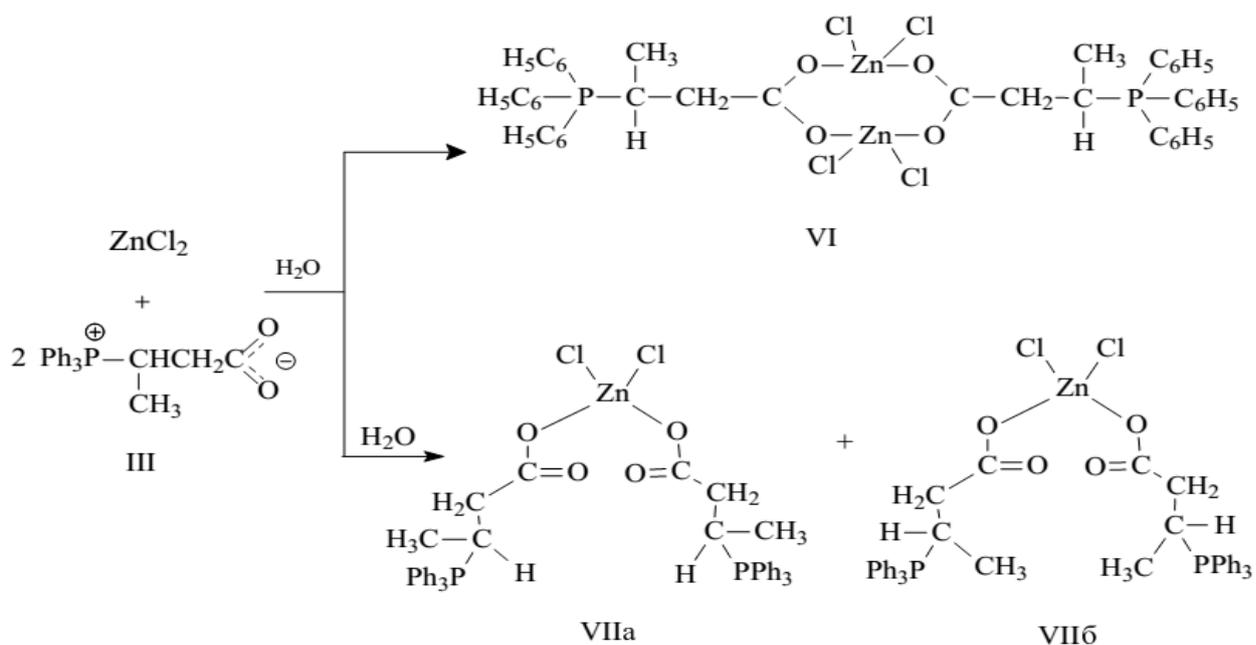


Значительные изменения в структуре комплекса цинка происходят при использовании в качестве фосфонийацилатного лиганда метакрилового производного (II). Хотя и в этом случае реакция проводилась в водной среде при соотношении хлорид цинка – бетаин 1:2, в реакцию комплексообразования вступает лишь одна молекула β -трифенилфосфоний- α -метилэтилкарбоксилата (II), а второе вакантное координационное место занимает молекула воды. Очевидно, близко расположенный к координационному центру метильный радикал в α -положении относительно карбоксилатной группы обеспечивает достаточно существенное стерическое экранирование координационной сферы атома цинка, не давая возможности образовать донорно-акцепторную связь между атомом цинка и кислородом ацилатного аниона второй молекулы бетаина. В результате реакции были

получены хорошо кристаллизующиеся прозрачные комплексы (V) следующего вида:

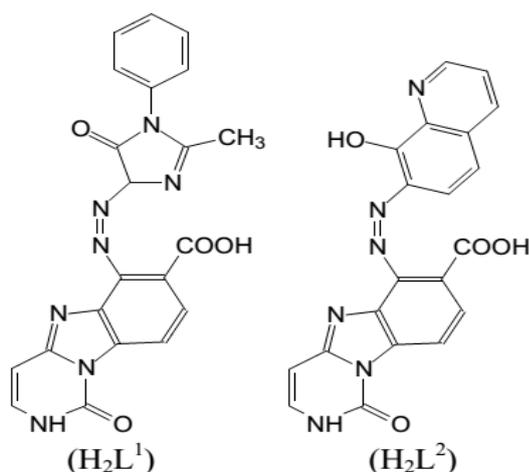


Уменьшение стерических затруднений в лигандном окружении сравнительно небольшого по размеру атома цинка (радиус двухзарядного иона цинка составляет 0.69 Å) путем введения в реакцию с хлоридом цинка β-трифенилфосфоний-β-метилэтилкарбоксилата (III), содержащего метильный радикал в β-положении относительно карбоксильной группы, вновь создает возможность размещения в координационной сфере атома четырех координированного цинка двух фосфобетаиновых лигандов. Реакцию, как и в предыдущих случаях, проводили при соотношении реагентов 1 : 2 в водной среде при комнатной температуре и в качестве продукта получили белый аморфный порошок, который при перекристаллизации из смеси вода-этанол дал два вида кристаллов (VI) и (VII):



По данным рентгеноструктурного анализа, представленным высшее схеме кристаллы (VI) представляют собой биядерный комплекс с соотношением металл – лиганд 1 : 1, в котором два бидентатных фосфатаиновых лиганда образуют мостиковые связи с двумя атомами цинка. В то же время в изомерных комплексах (VIIa) и (VIIб) атомы цинка координируются соответственно с двумя разными энантиомерными формами лиганда в соотношении 1 : 2, причем лиганды в этом случае являются монодентатными аналогично тому, как это наблюдалось в комплексе (IV) [19].

В работе приводится синтез комплексных соединений металлов с двумя азо-производными бензо[4,5]имидазо[1,2-с] хиназолина карбоновых кислот (H_2L^1 и H_2L^2), а также изучение их строения и свойств [20]. Совокупностью спектральных и квантово-химических методов исследования авторы показали, что органические лиганды в газовой фазе и в растворах существуют в виде неплоских СН азот-таутомеров, которые представляют собой совокупность двух сопряженных систем. Представленное исследование входит в цикл работ авторов, посвященный изучению строения и свойств карбо-и гетероциклических азосоединений и металлокомплексов на их основе.

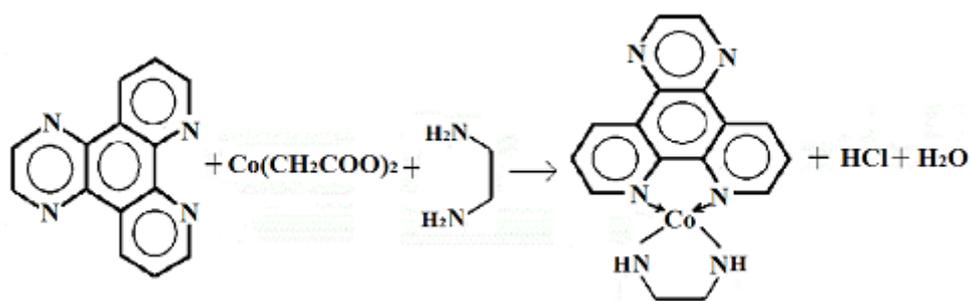


Добавление растворов солей металлов к растворам H_2L^1 и H_2L^2 приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения и

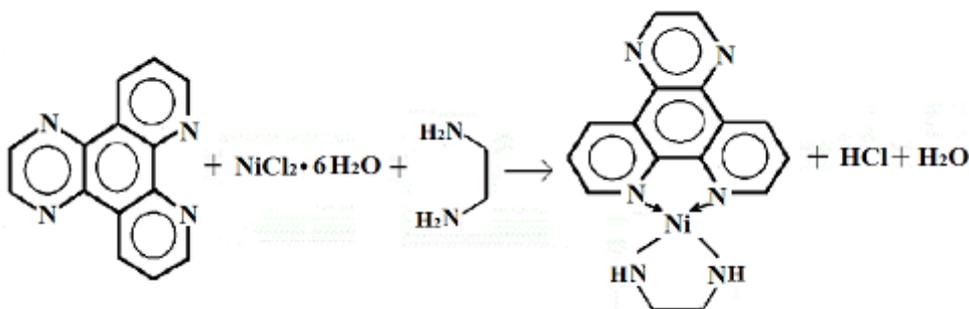
появлению в спектрах изобестических точек, что указывает на равновесный процесс комплексообразования [20].

Комплексные соединения переходных металлов с производными азотсодержащих гетероциклов в качестве лигандов достаточно широко применяются в медицине, поскольку известно, что координационные соединения менее токсичны и более активны, чем входящие в них компоненты. Данные соединения имеют интересное кристаллическое строение и проявляют различные магнитные свойства. Поэтому авторами синтезированы новые комплексные соединения железа(II), кобальта(II) и меди(II) с трис(пиразол-1-ил)метаном. Для синтеза использовали лиганд трис(пиразол-1-ил)метан (TPzM) синтезированный по методике, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (х.ч.). Таким образом, были синтезированы три новых комплексных соединения меди(II), кобальта(II) и железа(II) с трис(пиразол-1-ил)метаном. Соединения идентифицированы методами РСА и ИК-спектроскопии. Исследования показали, что изоструктурные комплексы хлоридов металлов(II) первого переходного ряда с трис(пиразол-1-ил)метаном демонстрируют различное магнитное поведение – спин-кроссовер, антиферромагнетизм, диамагнетизм – в зависимости от природы центрального атома и его окружения [21].

В работе готовят насыщенные растворы дипиридо(f,h)хиноксалина и ацетата кобальта в метаноле. Полученные растворы смешивают в отдельной емкости в объемном соотношении 1:1, наблюдается изменение окраски растворов. Далее к полученной смеси по каплям при постоянном перемешивании прибавляют этилендиамин. Наблюдается помутнение раствора. Раствор отстаивают, фильтруют, полученный осадок высушивают при комнатной температуре. Выход составляет 63,76%. В избытке этилендиамина осадок растворяется.



Синтез дипиридо(f,h)хиноксалин этилендиамин-никеля авторы осуществляли по той же методике, что и синтез дипиридо(f,h)хиноксалин этилендиамин-кобальта [22].



Возросшая оптическая плотность комплексного соединения кобальта (II) по сравнению с соединением никеля (II) с идентичными лигандами хорошо согласуется с различиями в электронном строении металлов-комплексобразователей.

Таким образом, аналитический обзор литературных источников показал, что использование алифатических и гетероциклических аминов для синтеза N-полифункциональных азотсодержащих соединений с полезными свойствами является актуальным направлением в современном органическом синтезе. Это объясняется высокой реакционной способностью аминов и наличием исходной сырьевой базы.

Исследованы свойства большого ряда производных морфолина, однако синтез и свойства производных морфолинов, содержащих в своей структуре полифункциональные группы оказались малоизученными. В связи с этим, изыскание и создание эффективных способов получения новых полифункциональных и гетероциклических соединений на основе морфолина, а также изучение их реакционной способности и строения,

кинетических особенностей процесса в целом обуславливают актуальность выбранной тематики, как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте.

По полученным результатам исследований следует разработать подходы синтеза новых производных морфолина.

ГЛАВА 2 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА

2.1 Изучение спонтанной полимеризации морфолина с эпихлоргидрином

Разработка путей синтеза соединений с морфолиновыми фрагментами и поиск в этом ряду новых биологически активных веществ являются актуальной проблемой современного органического синтеза. Многие производные морфолина являются транквилизаторами, синтетическими анальгетиками, противосудорожными и противотуберкулезными средствами, некоторые из которых нашли применение в медицине, фармацевтике, органическом синтезе, нефтехимии и других отраслях народного хозяйства. В связи с этим, расширение ассортимента производных морфолина представляет большой теоретический и практический интерес.

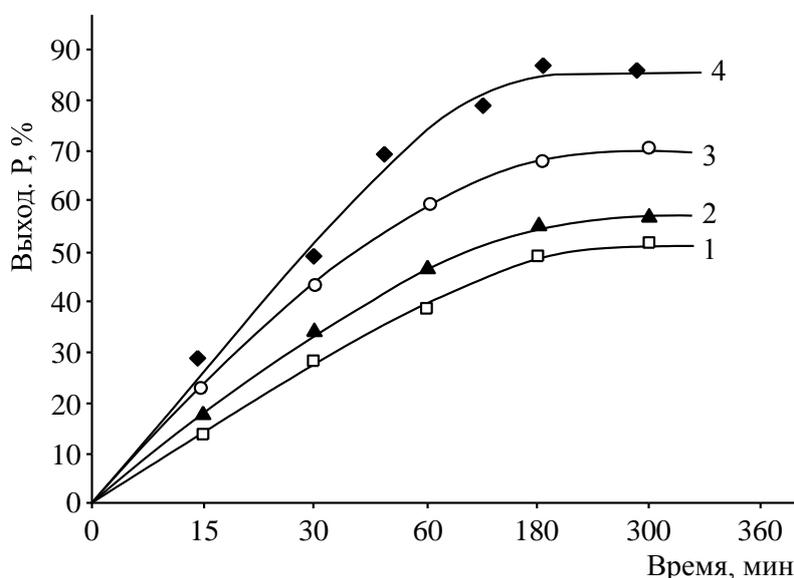
Нами обнаружено, что при взаимодействии морфолина (МФ) с эпихлоргидрином и эпибромгидрином как в массе, так и в среде различных органических растворителей, в интервале температур от 20 до 50 °С протекает химическая реакция, которая сопровождается образованием водорастворимого высокомолекулярного продукта [74]. Экспериментально установлено, что радикальные ингибиторы - 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-1-оксил, гидрохинон и кислород воздуха не оказывают существенного ингибирующего действия, т.е. исключается радикальный характер процесса.

Дальнейшие исследования спонтанной полимеризации проводились на примере эпихлоргидрина.

Синтез полимеров на основе тетрагидро-1,4-оксазина с 3-хлор-1,2-эпоксипропаном в массе осуществляли следующим образом: к 1 моль 3-хлор-1,2-эпоксипропана и 1% гидрохинона (от общей массы исходных реагентов) при перемешивании добавляют 1 моль тетрагидро-1,4-оксазина. Реакционную смесь нагревают до 50 °С в течение 3 часов. По истечении времени продукт реакции осаждают серным эфиром. Выход составляет 90-

92 %. Синтезированный полимер представляет собой порошок белого или светло розового цвета.

Исследование кинетических закономерностей спонтанной полимеризации морфолина с эпихлоргидрином проводились гравиметрическим методом. Для изучения влияния природы растворителей на реакцию полимеризации морфолина с эпихлоргидрином, процесс проводили в средах растворителей с различной диэлектрической проницаемостью (бензол, ацетон, этанол, диметилформамид). Увеличение диэлектрической проницаемости указанных растворителей от 2,33 до 36,7 способствует ускорению процесса самопроизвольной полимеризации, при этом наибольшая скорость наблюдается в среде диметилформамида (рис.1).



1-бензол; 2-ацетон; 3-этиловый спирт; 4-диметилформамид при 50° С.

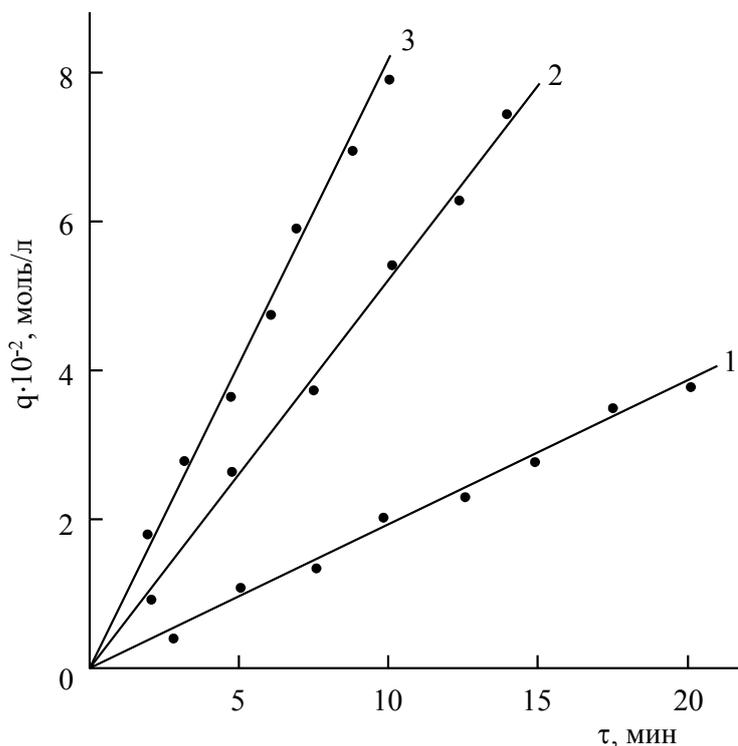
Рис. 1. Зависимость выхода олигомера при взаимодействии морфолина с эпихлоргидрином при соотношении 1:1 при разных растворителях.

Увеличение скорости процесса спонтанной полимеризации с возрастанием полярности среды, по-видимому, можно объяснить ускорением солеобразования в полярной среде, являющейся лимитирующей стадией процесса.

Итак, спонтанная полимеризация морфолина с ЭХГ состоит из реакции кватернизации и полимеризации. Исследование реакции кватернизации

отдельно не удалось, так как образующиеся соли мгновенно вовлекаются в полимеризацию.

Реакция полимеризации в трех исследуемых системах протекает гомофазно, кроме бензола. Так как образующийся полимер не растворяется в бензоле. Для дальнейшего изучения кинетических особенностей реакции в качестве растворителя был избран этанол. Были проведены кинетические измерения спонтанной полимеризации в указанном растворителе при температурах 30-50 °С (рис. 2).



°С: 1-30; 2-40; 3-50. [Морфолин]=[Эпихлоргидрин]=1:1 моль/л.
[Гидрохинон]= $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

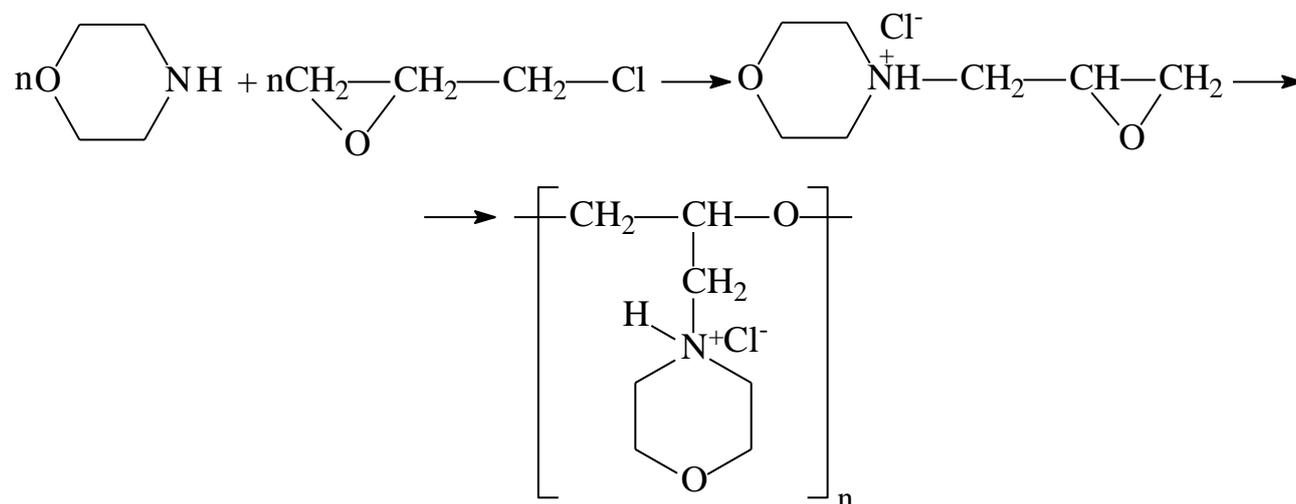
Рис.2. Зависимость реакции спонтанной полимеризации морфолина с эпихлоргидрином от температуры.

Видно, что с повышением температуры увеличивается скорость исследуемой реакции. Однако, исследование реакции при повышенных температурах не сочли нужным, так как могут протекать вторичные реакции, что отрицательно отражаются в ходе основных реакций. Из температурной зависимости скорости реакции при 30-50 °С определено значение эффективной энергии активации процесса, которая равна 56,2 кДж/мол, что

близко к значению энергии активации реакции кватернизации в реакциях Меншуткина [75].

Для идентификации структуру синтезированного продукта на основе морфолина с ЭХГ проведен ИК-спектральный анализ. В ИК-спектрах синтезированного продукта, сигналы валентного колебания С–Сl связи (1270 см^{-1}), относящиеся к CH_2Cl группе эпихлоргидрина, а также деформационное колебание NH группы (1545 см^{-1}) морфолина полностью исчезают и проявляются полосы поглощения в области $3350\text{--}3250\text{ см}^{-1}$, характерные для аммониевых четвертичных групп. Одновременно образуются новые интенсивные полосы поглощения в области 1511 см^{-1} , относящиеся к асимметричным валентным колебаниям простой эфирной -С-О-С связи, отсутствующие в спектре ЭХГ. Это свидетельствует о том, что реакция сопровождается с раскрытием эпоксигруппы ($1250, 930\text{--}850\text{ см}^{-1}$) эпихлоргидрина в процессе самопроизвольной полимеризации.

На основе результатов ИК-спектральных исследований и литературных данных структура синтезированных полимеров можно описать следующим образом:

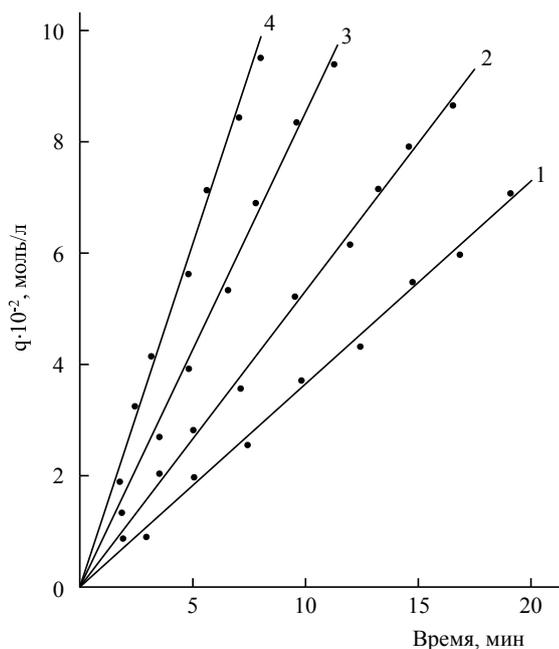


Итак, экспериментальные и ИК-спектральные исследования показывают, что необходимой стадией обнаруженного спонтанного полимеризационного процесса является реакция Меншуткина, т.е. реакция кватернизации МФ эпихлоргидрином, которая вовлекается в полимеризацию. Тогда суммарную

скорость процесса, складывающуюся из скорости кватернизации (V_k) и скорости полимеризации (V_p) можно описать следующим образом:

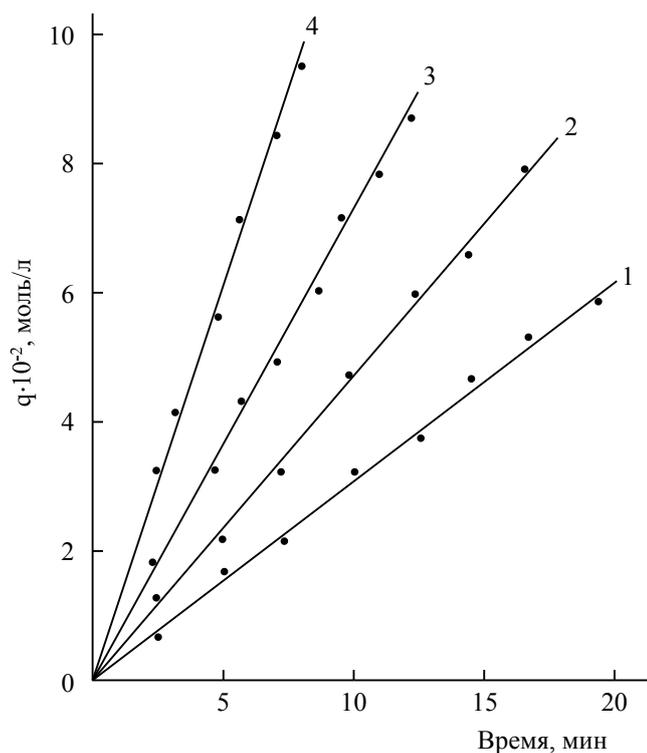
$$V_{\text{сум}} = V_k + V_p$$

Совокупность экспериментальных и ИК-спектрального анализа показывают, что лимитирующей стадией обнаруженного полимеризационного процесса является реакция Меншуткина, т.е. реакция образования четвертичной соли морфолина с эпихлоргидрином, которая вовлекается в полимеризацию. Изучение влияния концентрации исходных реагентов на процесс полимеризации показывает, что с увеличением концентрации морфолина и ЭХГ увеличивается скорость реакции. Порядок реакции по концентрации морфолина составляет 1,1, а по концентрации ЭХГ равен 0,9 (рис.3, 4).



Концентрация морфолина, моль/л: 1-0,25; 2-0,5; 3-0,75; 4-1,0.
[ЭХГ]=1,0 моль/л. [Inh]= $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Температура 50 °С.

Рис. 3. Зависимость реакции самопроизвольной полимеризации МФ с ЭХГ от концентрации морфолина.

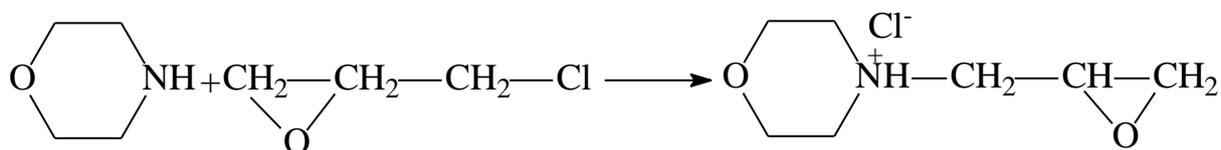


Концентрация эпихлоргидрина (ЭХГ), моль/л: 1-0,25; 2-0,5; 3-0,75; 4-1,0.
 [МФ]=1,0 моль/л. [Inh]= $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Температура 50 °С.

Рис. 4. Зависимость реакции самопроизвольной полимеризации МФ с ЭХГ от концентрации ЭХГ.

На основании полученных экспериментальных, ИК-спектральных исследований, а также литературных сведений [] механизм самопроизвольной полимеризации морфолина с эпихлоргидрином можно описать следующим образом:

1. Реакция Меншуткина, т.е. реакция образования четвертичной соли морфолина с эпихлоргидрином:



Скорость указанной реакции через мольные концентрации исходных реагентов можно представить следующим образом:

$$V_1 = k_1[\text{МФ}] \cdot [\text{ЭХГ}] \quad (1)$$

где k_1 - константа скорости реакции Меншуткина; $[M\Phi]$ -мольная концентрация морфолина; $[ЭХГ]$ - мольная концентрация эпихлоргидрина.

В реакции образования четвертичной соли морфолин и эпихлоргидрин вступают в эквимольном соотношении. Тогда (1) уравнение приобретает следующий вид:

$$V_1 = k_1 [M]^2$$

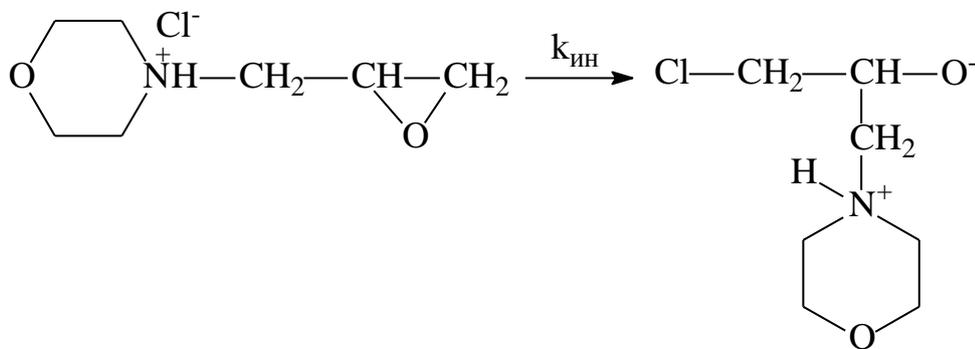
или

$$-\frac{dM}{dT} = k_1 [M]^2$$

где $[M] = [M\Phi] = [ЭХГ]$.

здесь $-\frac{dM}{dT}$ - определяет истинную скорость реакции в данный момент как производную от концентрации во времени (знак минус означает убыль исходных концентраций реагирующих компонентов во времени).

2. Реакция иницирования:



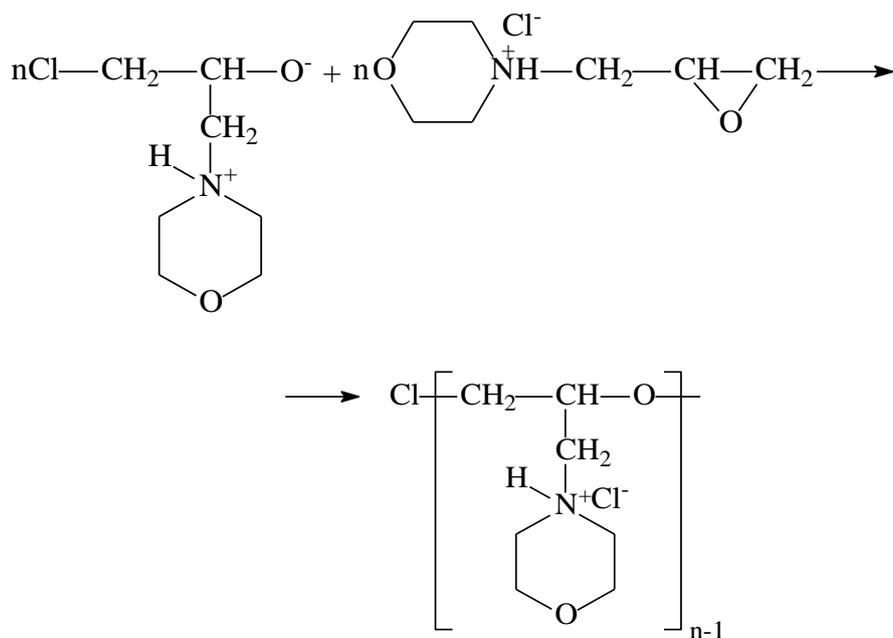
Скорость реакции иницирования можно выразить следующим образом:

$$V_{ин} = k_{ин} [M],$$

где $[M] = k_{ин} [M]$ – мольная концентрация четвертичной соли.

3. Рост цепи.

В результате присоединения мономерной четвертичной соли с образовавшим цвиттер ионом начинается рост цепи по анионной схеме:



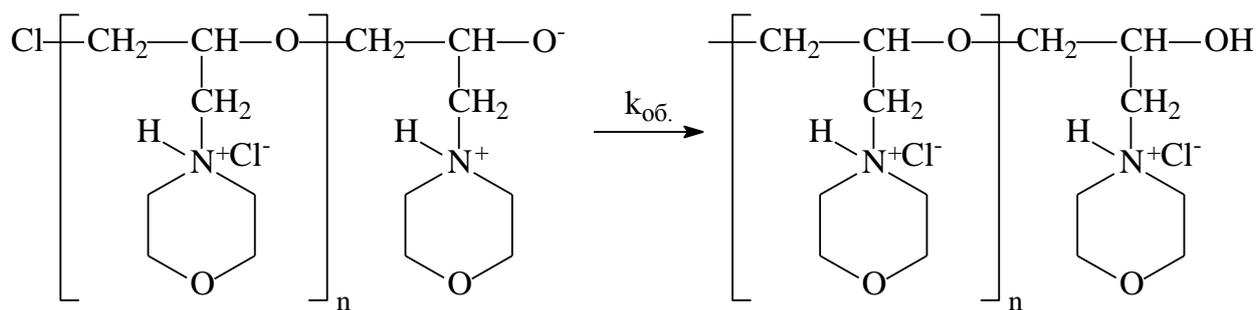
Скорость роста цепи реакции спонтанной полимеризации описывается следующим уравнением:

$$V_p = k_p [A] \cdot [M],$$

где $[A]$ – молярная концентрация активных центров.

4. Обрыв цепи.

Обрыв цепи, вероятно, происходит вследствие взаимодействия растущего макроциттер-иона в присутствии растворителя:

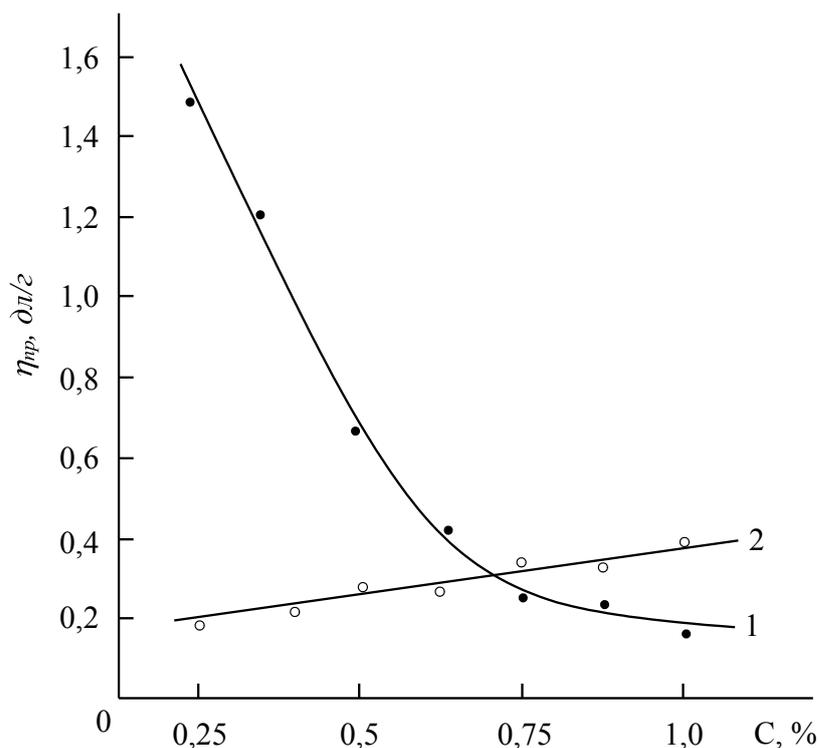


Скорость обрыва цепи в этом случае выражается так:

$$V_{\text{об.}} = K_{\text{об.}} [A] \cdot [X]$$

где $[X]$ – мольная концентрация растворителя.

Изучены вязкости растворов синтезированных продуктов (рис.5).



(1)- вода; (2)- 0,1 н раствор КСl.

Рис.5. Зависимость приведенной вязкости от концентрации полимера полученного на основе МФ с ЭХГ:

Из результатов вискозиметрических исследований (зависимость приведенной вязкости синтезированных катионных полимеров в водном растворе от концентрации) следует, что полученные полимеры являются типичными полиэлектролитами и в соответствии приведенная вязкость раствора резко возрастает при разбавлении (рис.5, кр.1).

Повышение приведенной вязкости при разбавлении водного раствора полимерного электролита связано тем, что при относительно высоких концентрациях (1 г/100 мл и выше) молекулы полимера находятся в форме спутанного клубка. По мере разбавления раствора происходит расширение макромолекулярных клубков в результате увеличения ионизации и электростатического отталкивания одноименно заряженных групп. Другим фактором, благоприятствующим наблюдаемой аномалии может быть то, что макроионы в отсутствие низкомолекулярного электролита очень сильно разворачиваются.

Введение в раствор полимерного электролита в воде низкомолекулярного сильного электролита 0,1 н KCl приводит к получению обычной, т.е. линейной зависимости приведенной вязкости от концентрации (рис.20, кр.2). Это обусловлено тем, что введение сильного электролита подавляет диссоциацию полимерного полиэлектролита, приводит к сжатию двойного диффузионного слоя, и следовательно, к уменьшению объема полимерных молекул.

2.2 Исследование взаимодействия олигомера морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди

Медь активно участвует в биологическом круговороте и входит в число жизненно важных микроэлементов. При недостатке или отсутствии меди в растениях уменьшается содержание хлорофилла, растение перестает плодоносить, листья желтеют, могут погибнуть. В оптимальных концентрациях медь способствует росту и развитию растений и повышает их холодостойкость [76]. Азотсодержащие соединения являются составными компонентами в производстве фармакологических, поверхностно-активных, моющих средств, стимуляторов роста растений, антикоррозионных веществ, бактерицидных препаратов, гербицидов и др [77].

Исходя из этого синтез комплексных соединений, содержащих азот и медь представляет значительный интерес в плане получения новых биологически активных веществ. Синтезированы координационные соединения меди (II) ацетилкарбамидом [78]. Авторами установлено, что в координационных соединениях меди (II) с ацетилкарбамидом последний координирован монодентатно через карбамидный атом кислорода.

Авторами разработаны новые теоретические и экспериментальные подходы для изучения комплексообразования меди (II) с органическими соединениями, содержащими в качестве донорных атомы азота и кислорода. Исследовано комплексообразование меди (II) с пенициллинами и β -лактамными антибиотиками рН-метрическим методом. Во всех случаях

соотношение Cu(II):L в титруемых растворах составило 1:5, что позволило учесть возможность образования полилигандных комплексов [78].

В работе [79] описано изучение бинарных комплексов N-фосфонометилглицина с меди (II) методами потенциометрии и электронной спектроскопии, а также определение влияния аминокислоты на процесс комплексообразования.

Авторами исследованы комплексообразующие свойства поли N,N-диаллиламиноэтановой кислоты на ионы меди и кобальта при низких концентрациях полимера и ионов металлов в растворе [80]. Определены условия образования продуктов взаимодействия полимера с ионами меди и кобальта, что позволяет управлять характеристиками комплексообразующих свойств поли N,N-диаллиламиноэтановой кислоты.

Авторами изучено комплексообразование гидрохлорида глюкозамина (ГХГА) с нитратами меди и цинка [81]. Установлено, что комплекс образуется быстро и состав его не изменяется во времени. Определены отношение чисел молей металла, вошедших в комплекс с ГХГА, константа реакции комплексообразования.

Анализ литературных материалов показывает, что процессы образования комплексов полимеров с металлами (Cu, Co) привлекает внимание многих исследователей.

Водорастворимые олигомеры на основе морфолина и эпихлоргидрина являются перспективными макромолекулярными лигандами для комплексообразования с металлами. Они содержат в структуре четвертичный атом азота и кислород, которые могут вступать в донорно-акцепторные взаимодействия с катионами переходных металлов.

Целью данного параграфа являлся исследование комплексообразования между олигомером на основе морфолина и эпихлоргидрина с медью (II).

УФ-исследование проведено на приборе Specord 210 имеющий точность фотометрии UV с дихромат калием в соответствии с Ph.Eur $\leq \pm 0,01$.

Параметры изменения были следующим: спектральный диапазон измерения 190-1000 нм, щель 1 нм, скорость сканирования 2 нм в секунду.

Реакцию комплексообразования исследовали в растворах бидистиллированной воды. Изучение комплексообразования олигомера (лиганда) с медью проводили в водной среде. К 2,5 мл водного раствора олигомера (10^{-3} - 10^{-5} моль/л) при перемешивании при комнатной температуре прибавляли 2,5 мл раствора нитрата меди (10^{-3} - 10^{-5} моль/л). После смешивания исходных реагентов сразу снимали спектры поглощения. Растворы готовили по точной навеске на бидистиллированной воде. Комплексы с медью выделены в индивидуальном состоянии при добавлении олигомера морфолина (МФ) с эпихлоргидрином (ЭХГ) к водному раствору нитрата меди.

Обычно связь между ионом металла и полимерным лигандом осуществляется посредством донорно-акцепторного взаимодействия с образованием координационной связи (хелатные комплексы) или замещением протона лиганда ионом металла с образованием ионной связи. Ионы металлов являются акцепторами; атомы O-, -N, -S, -F, -Cl полимерной цепи, предоставляющие пару электронов для образования связи, являются донорами.

Комплексообразование олигомера морфолина с эпихлоргидрином (I) и нитрата меди (II) оценивалось по изменению спектров поглощения. Комплексообразующие свойства олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином были исследованы спектрофотометрическим методом с использованием водных растворов $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ на катионы Cu^{+2} [82, 83].

Комплексообразующие свойства Cu^{+2} в водных растворах исследовали определением зависимости оптической плотности раствора (A) от длины волны (λ) в зависимости оптической плотности от концентрации водного раствора олигомера. Сначала приготовили серии растворов в интервале концентрации соли металла и олигомера (10^{-3} - 10^{-5} моль/л). Далее

определены максимальные значения длин волн (λ_{\max}) от оптической плотности (A) водных растворов исходных реагентов и комплекса (рис.6).

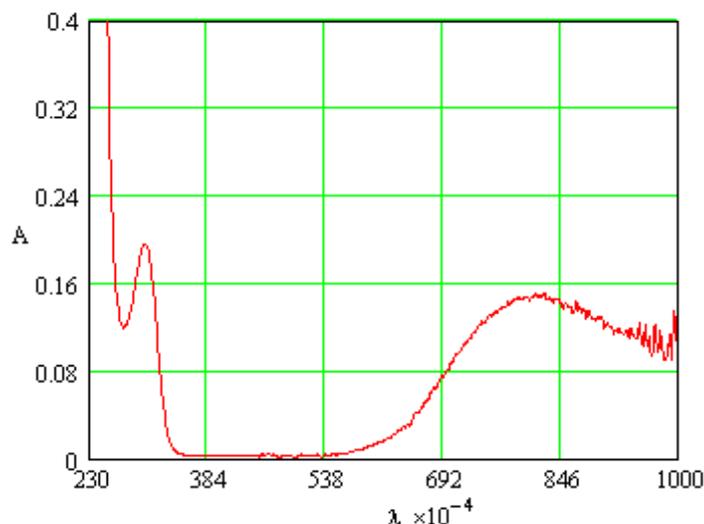
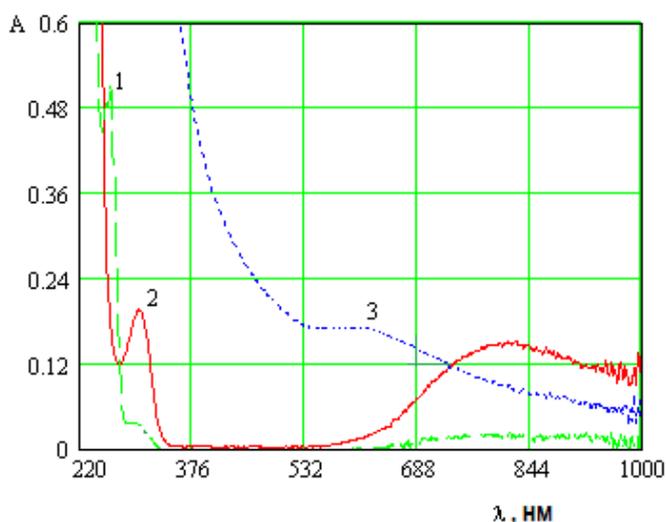


Рис. 6. Зависимость оптической плотности водного раствора $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ от длины волны.

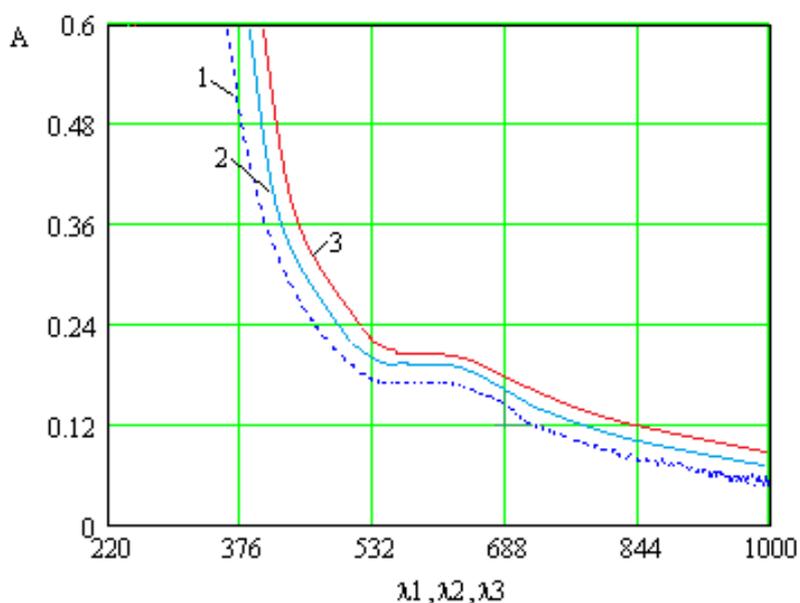
Полученные данные показывают, что максимальное значение λ_{\max} находится примерно в интервале 240 нм для олигомера и 790 нм для ионов меди. В электронных спектрах смесей олигомера с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ наблюдается появление новой полосы в интервале 540-690 нм, что указывает на образование комплексного соединения (рис.7).



1-олигомер на основе морфолина с эпихлоргидрином; 2-нитрат меди; 3-смесь олигомера (I) с $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$.

Рис.7. Зависимость оптической плотности (A) от длины волны (λ):

Далее проведены исследования комплексообразования при $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2]=\text{const}$ с увеличением концентрации олигомера для полного связывания ионов металлов в исследуемый комплекс (рис.8). При увеличении концентрации олигомера происходит увеличение оптической плотности постепенное смещение данного максимума в длинноволновую область. Во всех исследуемых системах электронные спектры имеют общий характер изменения. Смещение полосы поглощения в длинноволновую область указывает на связывание олигомера в комплексное соединение.



$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2]=0,001$ моль/л=const от длины волны. Концентрация олигомера, моль/л: 1-0,0001; 2-0,001; 3-0,01.

Рис.8. Зависимость оптической плотности раствора $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ и его смесей с олигомером:

В ходе исследования были определены молярный коэффициент светопоглощения, состав комплекса и константа устойчивости по формуле $\epsilon_\lambda = A/C \times l$, где ϵ_λ - молярный коэффициент светопоглощения лучей, A-значение (табл.1).

Как видно из таблицы с увеличением концентрации раствора электролита наблюдается резкое повышение молярного коэффициента светопоглощения, что свидетельствует о полном связывании ионов Cu^{+2} .

Таблица 1

Значение молярного коэффициента светопоглощения растворами комплексов, T=20 °C

$\varepsilon_{\lambda}=A/C$	Концентрация раствора		
	0,0001M	0,001M	0,01M
Олигомер на основе морфолина с ЭХГ	2490	4700	7680

Состав реагент – ион металла определяли методом «насыщения». Сущность метода заключается в установлении зависимости величины D от концентрации одного из компонентов при постоянной концентрации второго компонента и наоборот (рис.9).

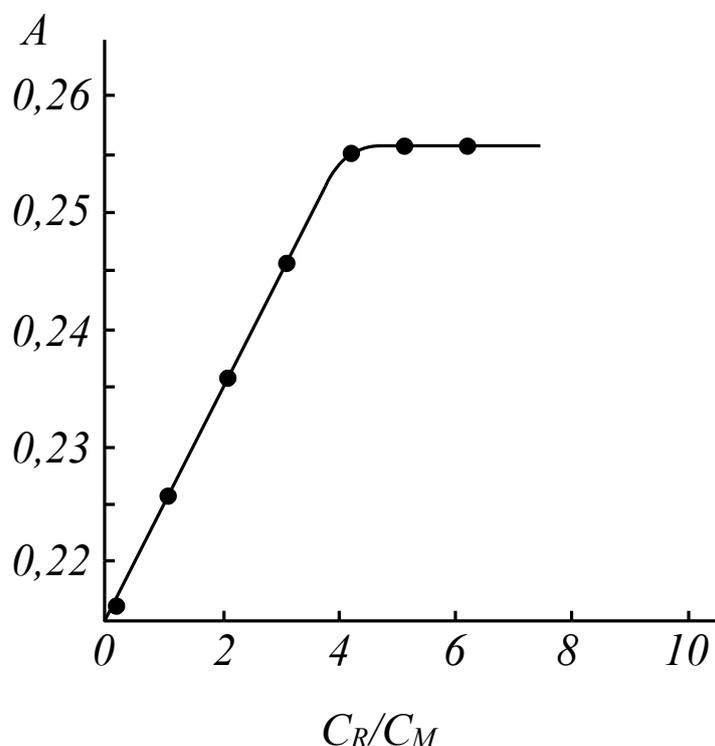


Рис.9. Зависимость оптической плотности растворов комплекса от состава для 0,01M раствора $\text{Cu}(\text{NO})_2$.

Как видно из рисунка 9, точка излома на кривой отвечает отношению стехиометрических концентраций реагирующих веществ в точке Хэков – абсциссе точки эквивалентности. Также видно из рисунка, что увеличением концентрации реагирующих веществ во всех рассмотренных случаях оптическая плотность растет до определенных значений, далее остаётся

постоянной величиной, что свидетельствует об образовании устойчивого комплекса.

Структуру синтезированного комплексного соединения исследовали ИК-спектральным анализом (рис.10).

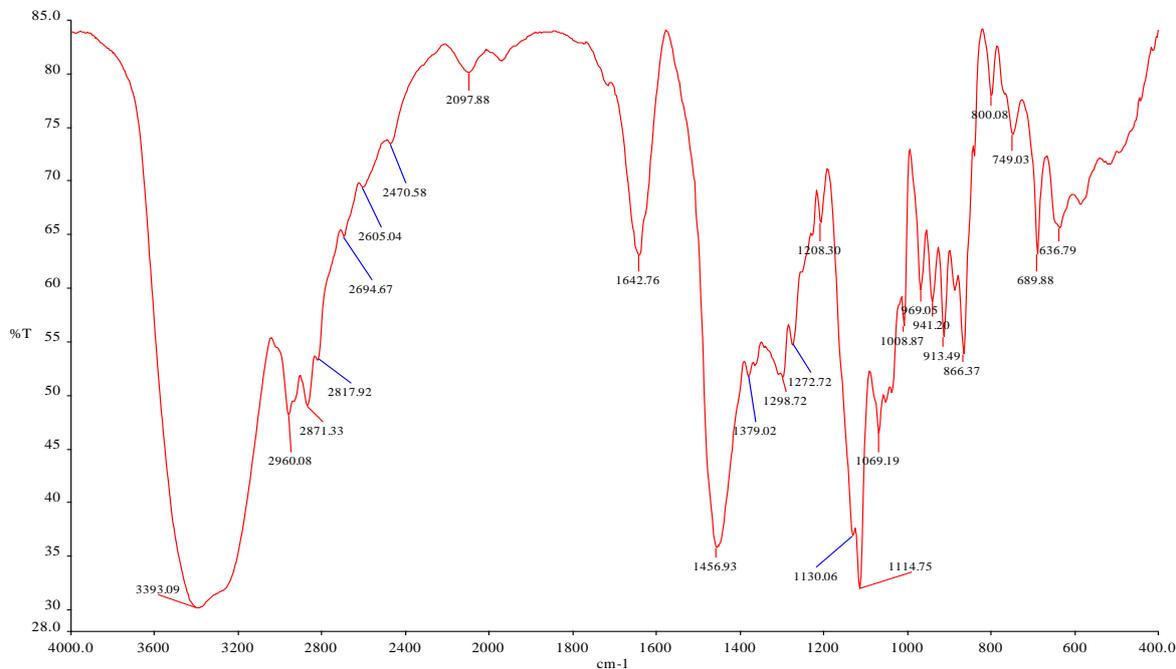


Рис.10. ИК-спектр синтезированного олигомера на основе морфолина и эпихлоргидрина.

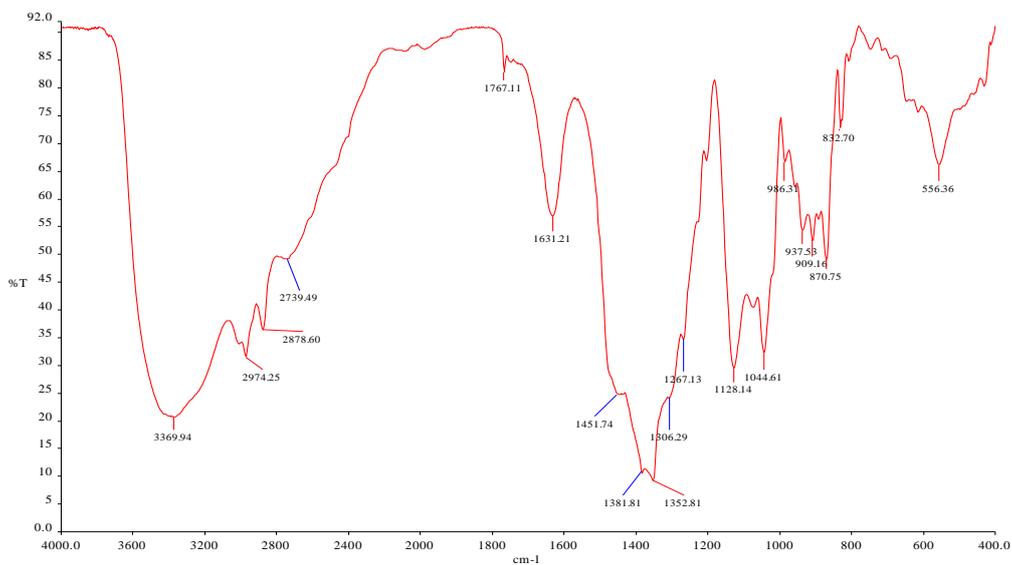
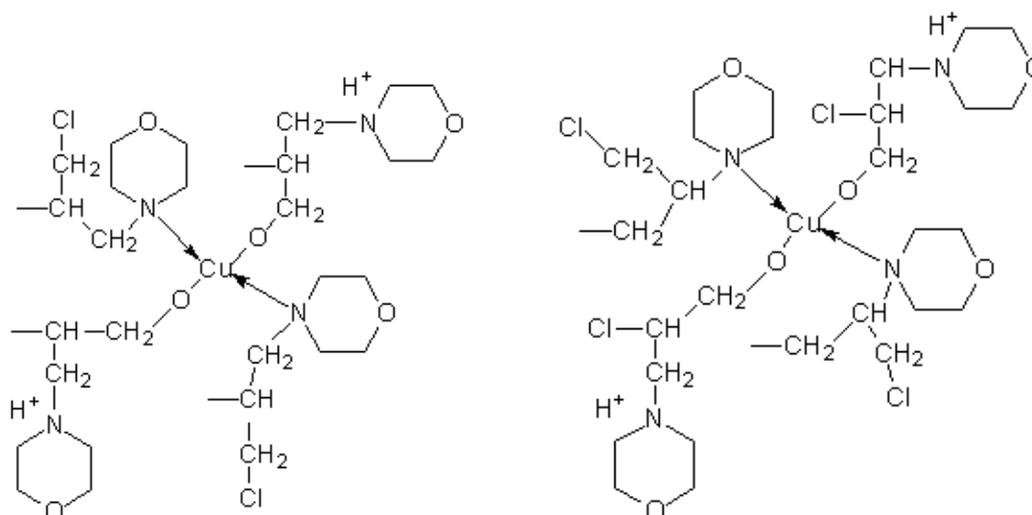


Рис.11. ИК-спектр синтезированного комплекса на основе олигомера морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди.

Сравнение спектров взаимодействия олигомера с ионами меди и исходного олигомера показывают, что основное строение олигомерного

продукта не претерпевает существенных изменений, однако наблюдается некоторое смещение полос поглощения (рис.27,28). В ИК-спектре олигомера на основе морфолина с ЭХГ наблюдаются валентные колебания связи NH в области 3393 см^{-1} , слабые полосы в области $2871\text{-}2960 \text{ см}^{-1}$ относятся к аммониевому катиону, веерные колебания NH связи в области 866 см^{-1} ; колебания связей CO при 1114 см^{-1} , а C-N при 1069 см^{-1} .

На основе результатов ИК-спектроскопии предложена предполагаемая структура синтезированного комплексного соединения.



Таким образом, спектрофотометрическими исследованиями изучено взаимодействие олигомера на основе морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди. Установлено, что синтезированные олигомеры на основе морфолина с эпихлоргидрином обладают достаточно высокими комплексообразующими свойствами на катионы меди.

2.3 Синтез новых производных морфолина с акриловой и метакриловой кислотами

Из гетероциклических аминов морфолин и его производных обладают широким спектром физиологической активности. Кроме того они обладают повышенными защитными свойствами в условиях кислотной атмосферной и биологической коррозии металлов [84,85].

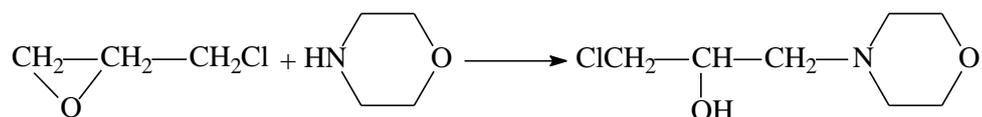
Исследованы свойства большого ряда производных морфолина, однако синтез и свойства морфолинов содержащих в своей структуре ненасыщенные

углерод-углеродные связи оказались малоизученными. В связи с этим использование акриловой и метакриловой кислот в модифицировании морфолина и его производных является перспективным и актуальным.

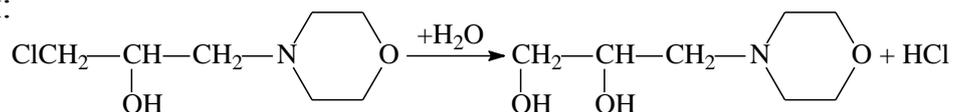
Все вышесказанное свидетельствует об актуальности синтеза и исследования новых органических соединений на основе морфолина.

В разделе 4.1 нами была исследована спонтанная полимеризация морфолина с эпихлоргидрином при температуре 30-50 °С, при которой образуются олигомерные четвертичные соли.

Целью данного исследования является синтез нового мономера 3-хлор-1-морфолин-ен-метил-этил акриловой кислоты, процесс синтеза состоит из двух стадий. На первой стадии реакция взаимодействия морфолина с эпихлоргидрином осуществляется при относительно низких температурах (0-5 °С) и образуется 1-морфолин-3-хлор-2-пропанол [86]:

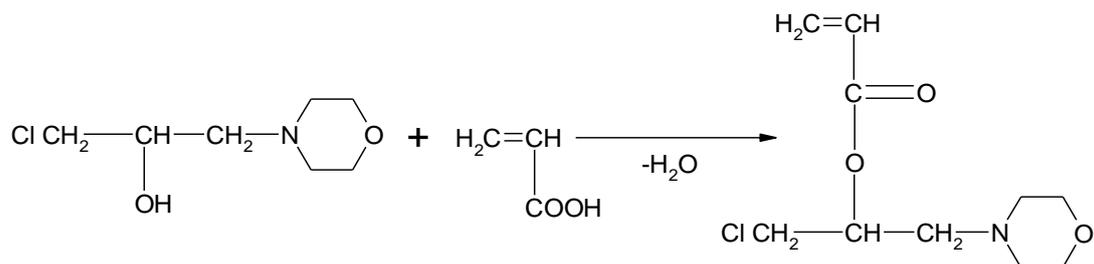


Установлено, что кроме основной выше описанной реакции в процессе взаимодействия морфолина с эпихлоргидрином образуются и диолы по реакции:



Структура 3-морфолино-1,2-пропандиола доказана масс-спектральным анализом (рис.12).

На второй стадии 1-морфолин-3-хлор-2-пропанол реагируя с акриловой и метакриловой кислотами по реакции этерификации образует следующие сложные эфиры:



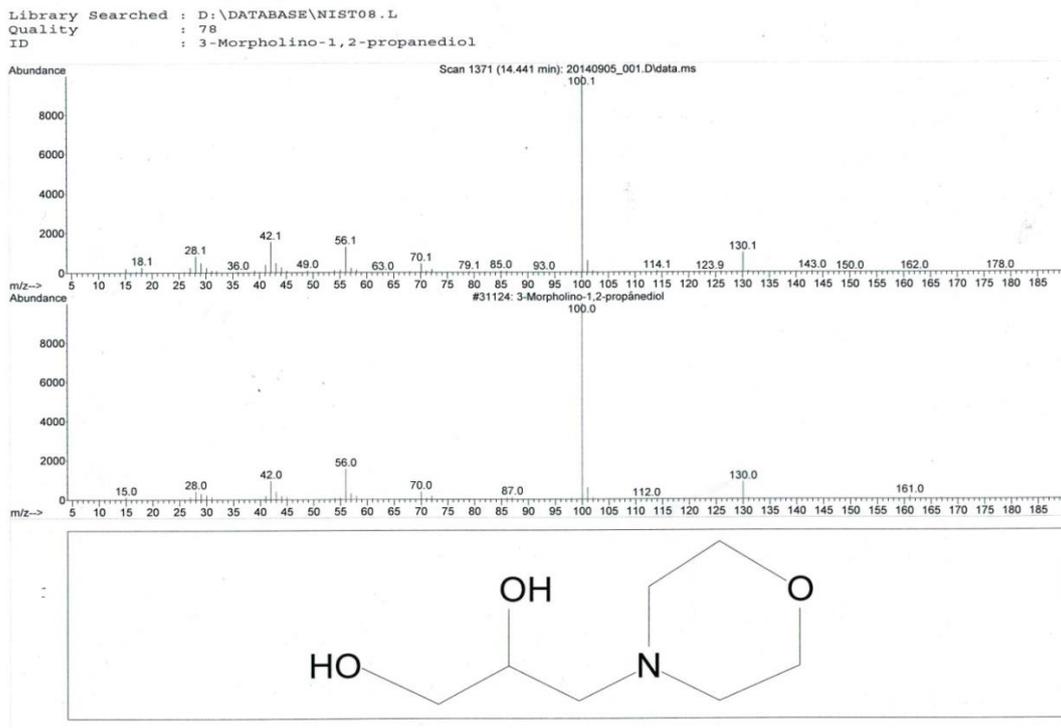
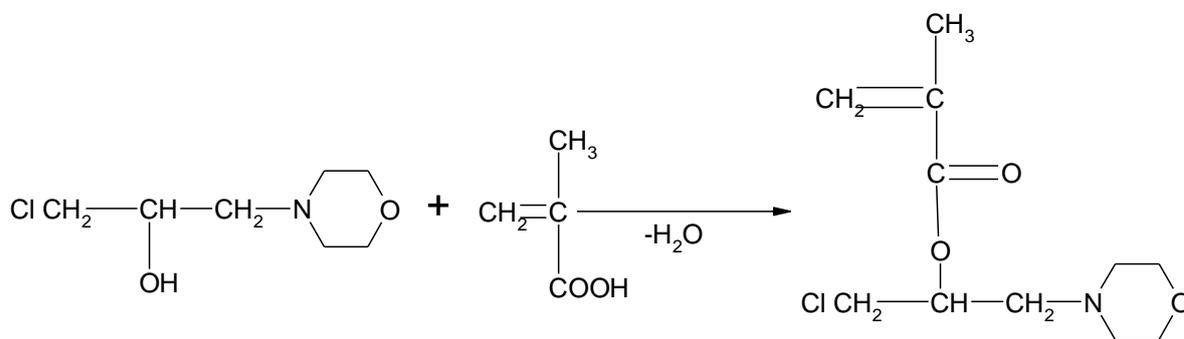


Рис.12. Масс спектр 3-морфолино-1,2-пропандиола.



Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектрального анализа. Методом ESI-масс-спектрометрии (электроспрей) получали масс-спектры веществ, используя масс-спектрометра 6420 TripleQuadLC/MS (AgilentTechnologies, USA).

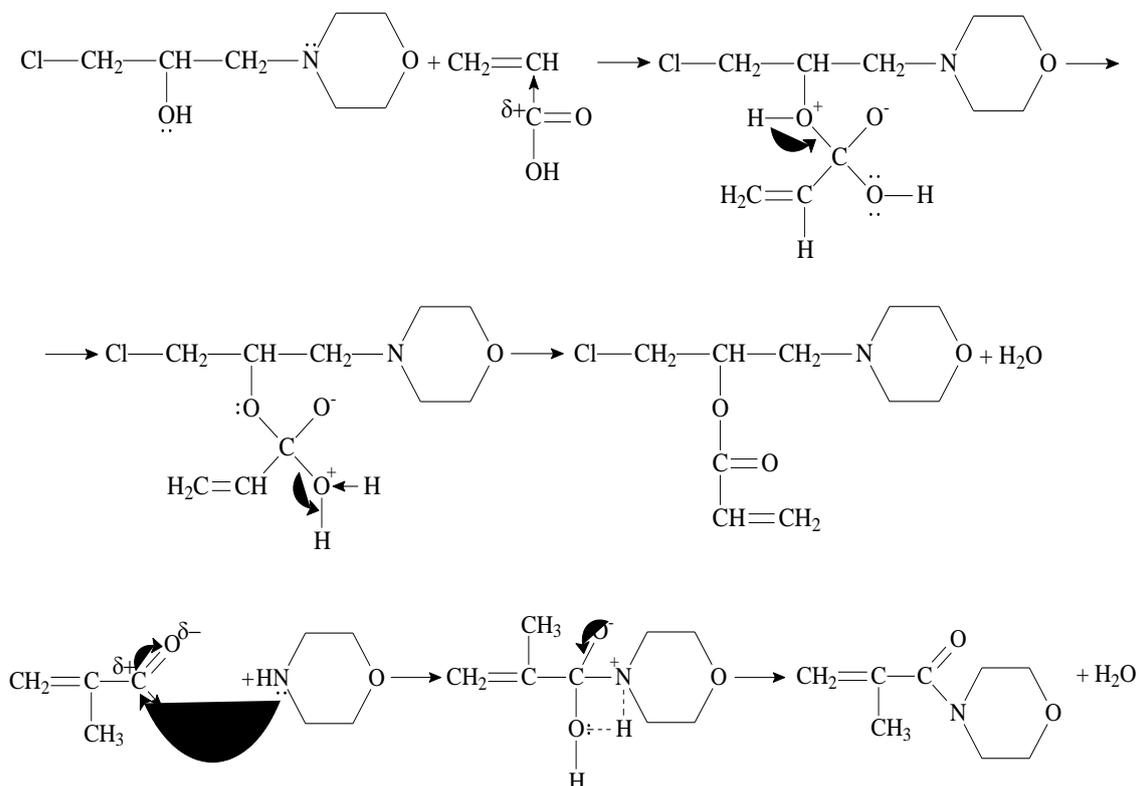
Чистоту синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol: элюент-бензол-ацетон, проявление-парами йода $R_f=0,48$.

В ИК-спектрах синтезированных соединения (2) и (3) обнаружены полосы валентных колебаний C-N групп в области 1220 и 1020 см^{-1} , первая из

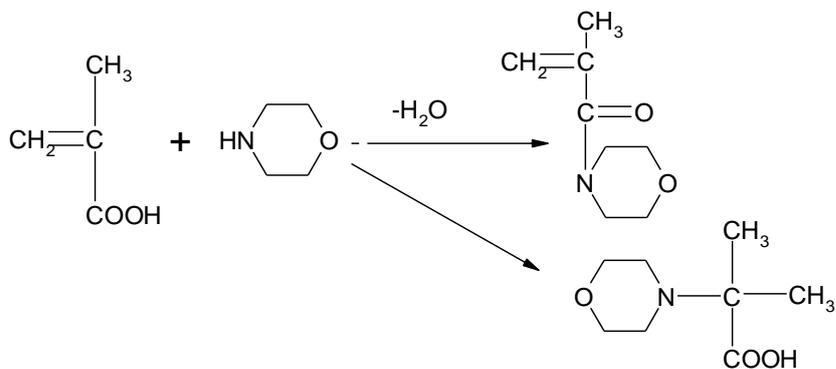
них более сильная, деформационные колебания С-Н в области 1400 см^{-1} . На низкочастотной стороне полосы и (СН) в области $2800\text{-}2700\text{ см}^{-1}$ обнаружены характерные полосы поглощения морфолинового цикла, а колебания $\text{-CH}_2\text{-}$ групп имеют полосы асимметричных валентных колебаний и симметричных валентных колебаний (1) и (2) в области $2950\text{-}2920\text{ см}^{-1}$, $2860\text{-}2840\text{ см}^{-1}$ соответственно. Полосы, отвечающие крутильным и веерным колебаниям метиленовых групп и деформационным колебаниям метиновых групп обнаружены в области $1300\text{-}1100\text{ см}^{-1}$. Маятниковые колебания метиленовой группы находятся в области $785\text{-}715\text{ см}^{-1}$, а поглощения около 705 см^{-1} , обусловлено деформационными колебаниями. Асимметричные валентные колебания С-О-С групп при $1150\text{-}1070\text{ см}^{-1}$, В спектрах соединений (1) появляются полосы поглощения =C-H при 3080 , а для соединения (1) и (2) полосы валентных колебаний связи C=C находится в области $1680\text{-}1620\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения для синтезированных ненасыщенные акрилатов на основе морфолина в областях $1100\text{-}700\text{ см}^{-1}$ и ниже 500 см^{-1} принадлежат колебаниям углеродного скелета.

На основании проведенных экспериментальных и спектральных исследований механизм реакции взаимодействия 1-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами можно описать следующими уравнениями:

Как видно, взаимодействие 1-морфолин-2-ол-3-хлорпропана с акриловой кислотой относится к реакциям ацилирования. Аминоспирт является донором протона. В ходе реакции происходит замещение гидроксильной группы акриловой кислоты на алкокси группу 1-морфолин-2-ол-3-хлорпропана. Протон спирта присоединяется к кислороду карбонильной группы карбоксила акриловой кислоты, за счет которой значение положительного заряда углеродного атома резко возрастает и образуется оксониевое соединение. Уходящей группой в этой реакции является молекула воды.



Далее нами синтезированы новые реакционноспособные мономеры путем этерификации морфолина акриловым и метакриловыми кислотами. Так, установлено, что при атмосферном давлении при взаимодействии морфолина с метакриловой кислотой синтезирован смесь двух соединений:



Полученные продукты реакции - это бесцветные кристаллические вещества, не растворимые в бензоле, растворимые в воде, ацетоне, этаноле, диметилформамиде. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными элементного анализа и ИК-спектров.

Для идентификации структуры синтезированных продуктов на основе морфолина с метакриловой кислотой применен метод ИК-спектроскопии.

Были сняты ИК-спектры исходных реагентов реакции и их продукты взаимодействия. В ИК-спектре морфолина наблюдается полоса в области 3307 см^{-1} , характерная валентным колебания связи NH, а его деформационные колебания при 1567 см^{-1} , широкая интенсивная полоса асимметричных валентных колебаний C-O-C в области $1099\text{-}1000\text{ см}^{-1}$, полоса в области $2951\text{-}2913\text{ см}^{-1}$, вызвана валентными колебаниями C-H.

В ИК-спектрах синтезированного продукта взаимодействия морфолина с метакриловой кислотой наблюдается изменение спектра. Так, наблюдается появление третичной аминогруппы в области 3399 см^{-1} , полосы обусловленные валентным колебаниям связи N-H вторичных аминов отсутствуют, валентные колебание -C-CH_2 групп наблюдаются в области 3019 см^{-1} , ассиметричные валентные колебания -CH_3 групп при 2991 см^{-1} , а симметричные валентные колебания -CH_3 групп при 2867 см^{-1} , валентные колебания C=O групп при 1674 см^{-1} , а деформационные колебания при 1261 см^{-1} , валентные колебания =C=C= , =C-O- , C-N, и C-O-C связей проявляются в области $1636, 1315, 1125\text{ см}^{-1}$, соответственно, валентные колебания -O-H группы при $2500\text{-}2700$ отсутствуют.

Строение синтезированного мономера N-морфолин-3-хлор-изопропилакрилата подтверждено данными масс-спектропии (рис.13).

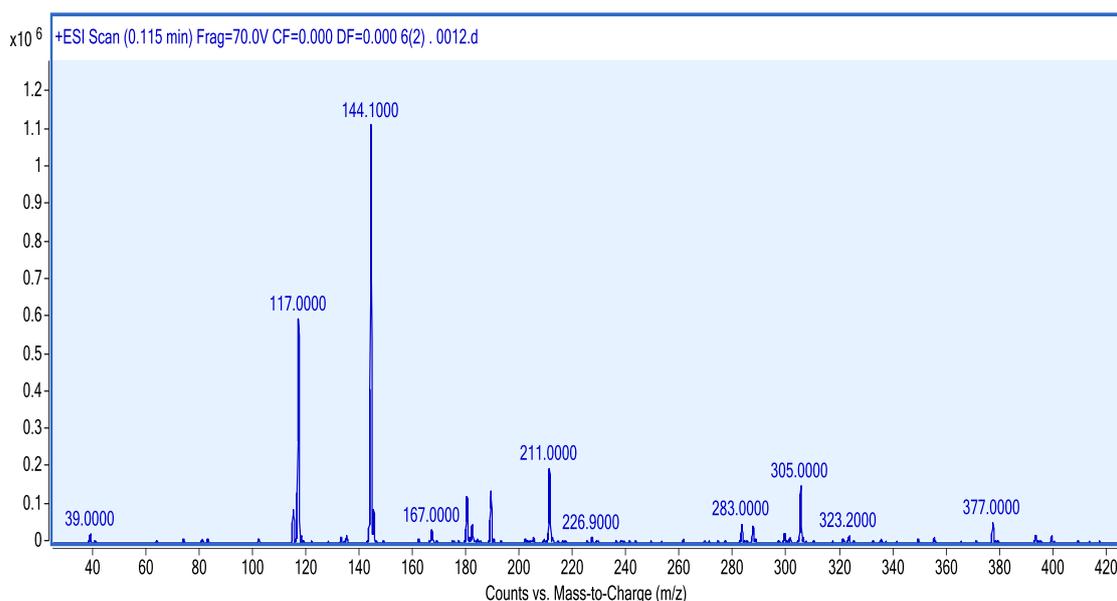
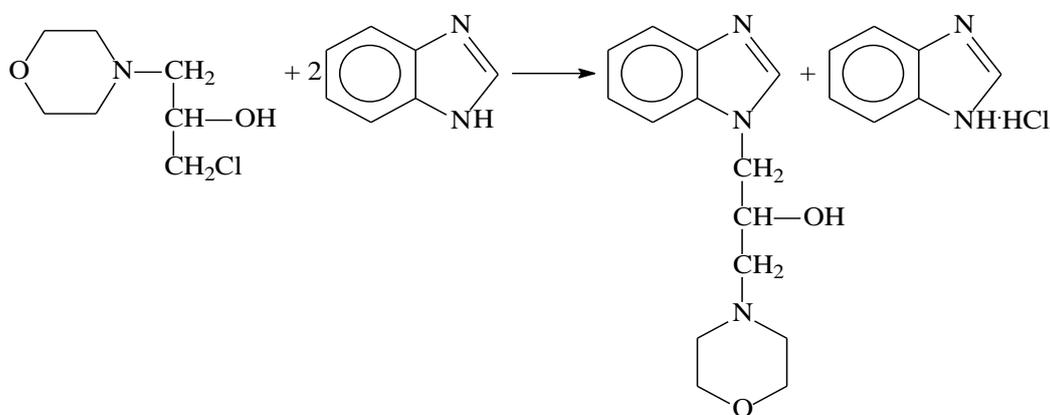
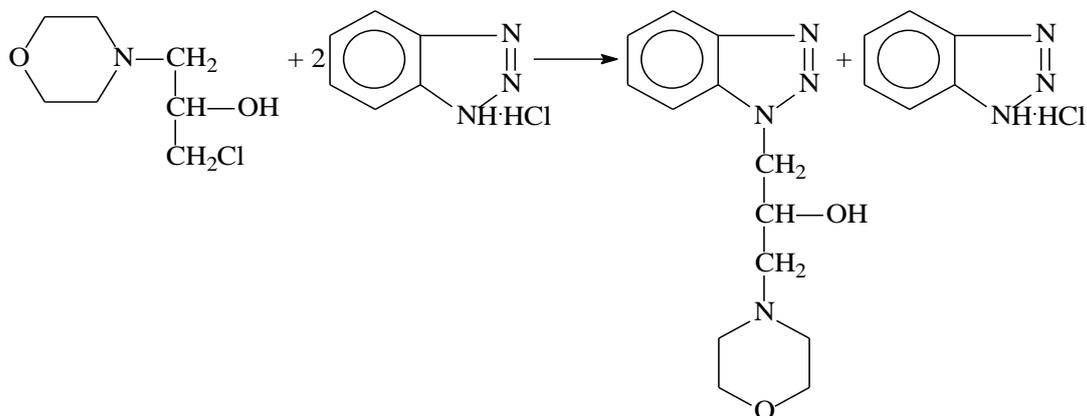


Рис. 13. Масс спектр N-морфолин-3-хлор-изопропилакрилата

Также на основе 1-морфолин-3-хлор-2-пропанола синтезированы аминоспирты по следующим схемам:



Аминоспирты получены взаимодействием 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола с перекристаллизованным двукратным избытком бензотриазола и бензимидазола [87]. Синтез проводили при атмосферном давлении в интервале температур 40-70 °С в среде этанола. Кристаллический промежуточный продукт хлористоводородной соли амина от аминоспиртов отделяли фильтрованием. Чистота, структура и состав синтезированных спиртов подтверждены методом тонкослойной хроматографии, данными ИК-спектроскопии и элементного анализа (табл. 2).

В ИК-спектрах синтезированных аминоспиртов на основе хлоргидрина с бензотриазолом и бензимидазолом обнаружена широкая полоса поглощения валентных колебаний связанной вторичной гидроксильной группы в области 3400-3452 см⁻¹; имеется полосы

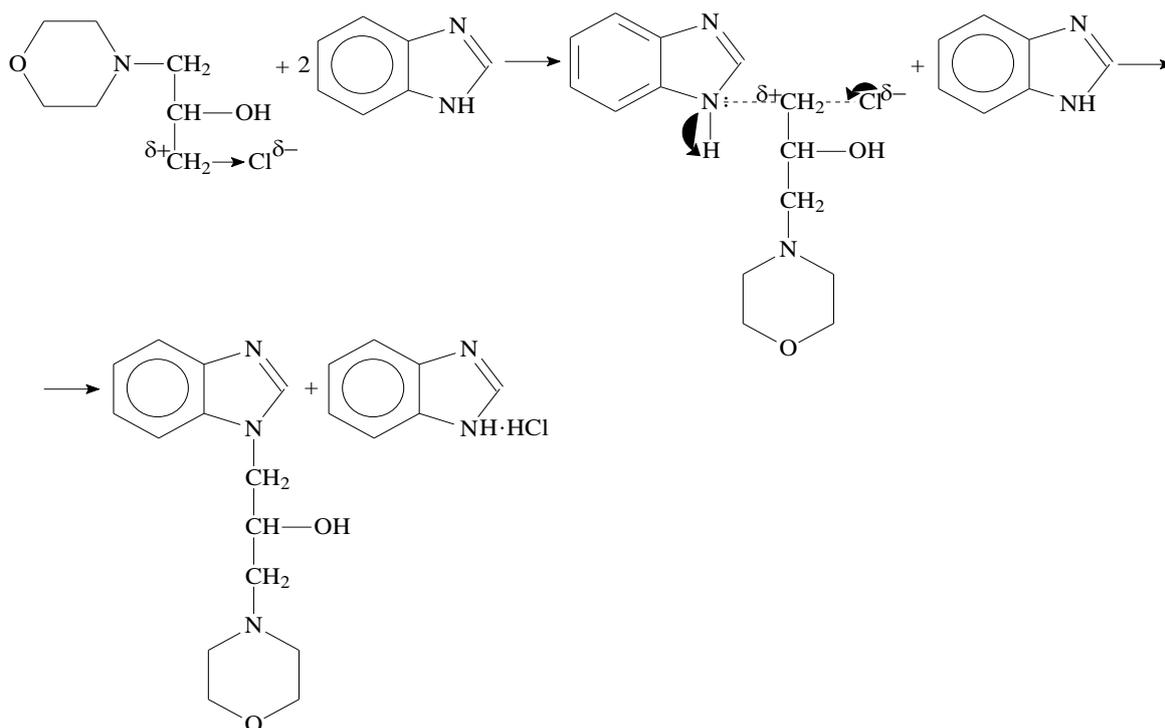
поглощения в области 1103 см^{-1} , относящаяся к колебаниям С-О связи вторичного гидроксила.

Таблица 2

Данные элементного анализа производных морфолина

№	Брутто формула	Вычислено, %			Найдено, %			Выход, %
		С	Н	Н	С	Н	Н	
1	$C_7H_{14}O_2Cl$	46,6	7,8	7,6	46,7	7,7	7,8	75
2	$C_{13}H_{18}N_4O_2$	59,5	7,0	21,3	59,1	7,2	21,8	80
3	$C_{14}H_{19}N_3O_2$	64,4	7,3	16,1	64,9	7,1	16,5	82

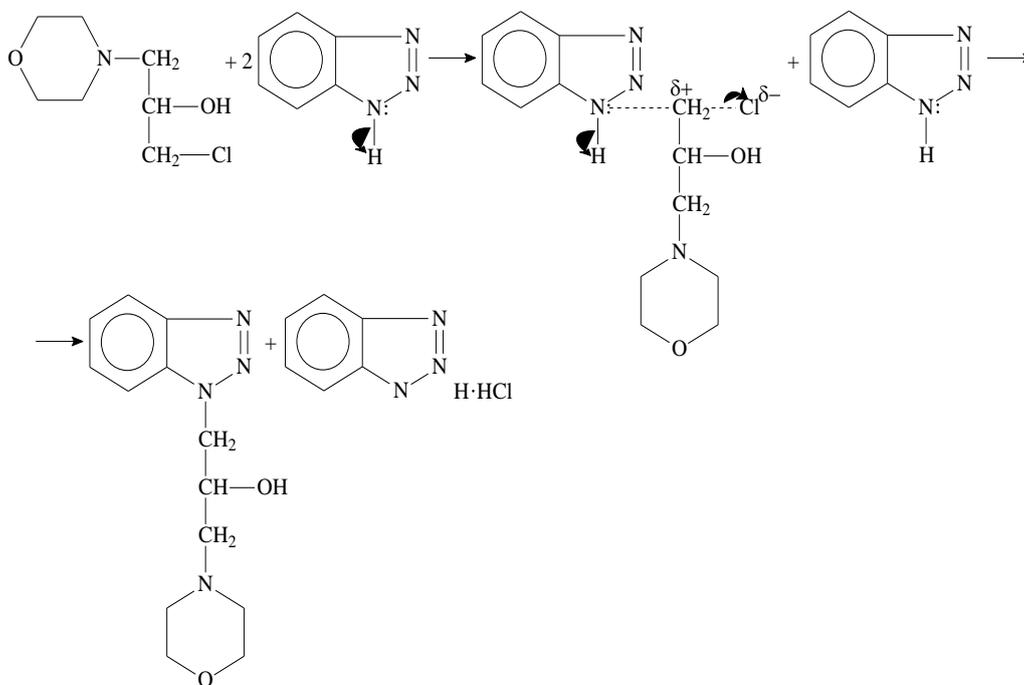
Механизм реакции взаимодействия 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола с бензимидазолом, бензотриазолом можно описать следующим образом:



При взаимодействии 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола с бензимидазолом можно увидеть, что субстрат и реагент проявляют нуклеофильность. Электроотрицательность атома хлора выше, в связи с этим его способность к получению электронов больше, у бензимидазола имеется неподеленная электронная пара, что может быть донором электронов. Бензимидазол по

реакционной способности аналогичен имидазолу, однако под влиянием конденсированного бензольного кольца его действие как основание уменьшается, в связи с этим электрофильное замещение в положениях 5,6 происходит с трудом. С увеличением в молекуле количества аминогруппы электродонорная способность азота увеличивается. Реакцию можно описать по механизму S_N2 . Сначала нуклеофил атакует атом углерода, связанный с галогеном. В результате происходит постепенное нуклеофилом галогенид-иона (уходящей группы).

Механизм реакции взаимодействия 1-морфолино-3-хлор-2-пропанола с бензотриазолом как в случае бензимидазола можно представить следующим образом:



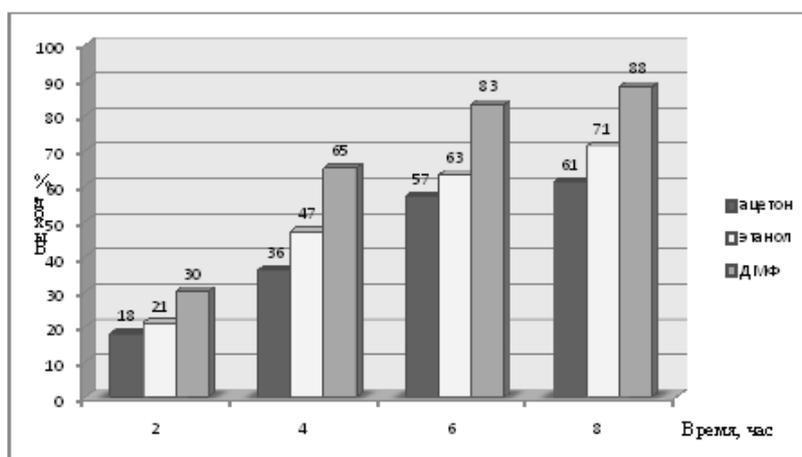
2.4. Полимеризация N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата

Интерес к полимерам, имеющих в качестве боковых заместителей азот, кислород-содержащие гетероциклы, на основе которых путем химической реакции можно получать материалы с заданными свойствами, обусловлен их широким использованием в различных сферах народного хозяйства. При этом синтез новых функционально-активных мономеров и изучение кинетических особенностей процесса полимеризации в целом представляет

актуальную проблему получения полимеров с заданными свойствами, что открывает для разработки новых путей их практического применения. Для синтеза полимеров применяются два метода — полимеризация и поликонденсация, в большинстве случаев радикальную полимеризацию.

Подавляющее большинство работ, посвященных радикальной полимеризации, связано с изучением акрилатов [88-89]. Полиакрилаты — полимеры основой, которых является акриловая кислота, наиболее распространенные способы получения этих классов полимеров является радикальная полимеризация.

Радикальную полимеризацию N-морфолин-3-хлор-изопропилакрилата изучали в присутствии инициатора динитрилазобисизомаляной кислоты (ДАК) при 50-70 °С в растворе органических растворителей. Используемые растворители и инициатор ДАК очищали в соответствии с общепринятыми методиками [90]. Полимеризацию проводили в запаянных ампулах, предварительно дегазированных путем замораживания в вакууме. Кинетику полимеризации изучали гравиметрическим методом. Исследования влияния природы растворителя на кинетику процесса полимеризации проводили в среде ацетона, этанола и диметилфоамида (ДМФА) (рис.14).



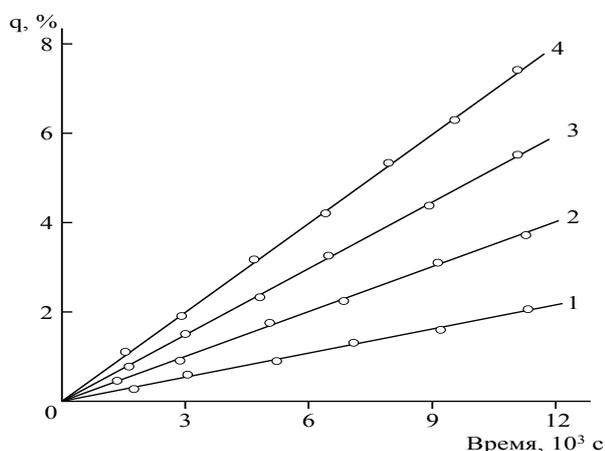
Ацетон, этанол, диметилформамид (ДМФА). $t=60$ °С, $[M]=1$ моль/л; $[ДАК]=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Рис.14. Зависимость глубины полимеризации МХИПА, инициированной ДАК в среде различных растворителей.

Результаты экспериментов показали, что скорость полимеризации увеличивается пропорционально с увеличением диэлектрической проницаемости растворителей и гомогенность сохраняется. Наибольшая скорость наблюдается в среде диметилформамида. Такое явление, по-видимому, происходит из-за увеличения константы скорости роста цепей в полярных растворителях.

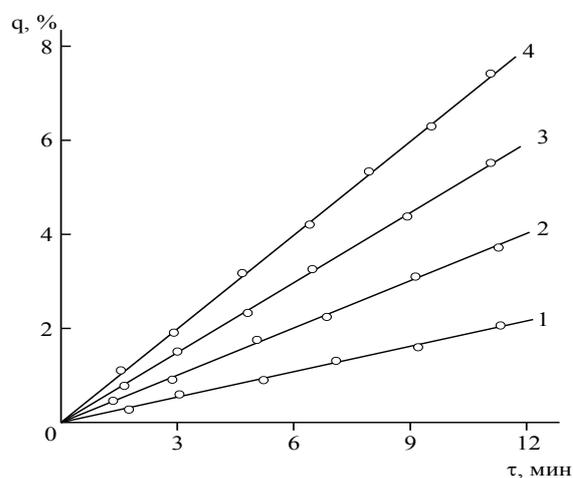
Влияние мономера и инициатора на процесс полимеризации исследовали в широком диапазоне их концентраций до малых степеней превращения (рис. 15, 16). Как видно из кинетических кривых, полимеризация МХИПА протекает без индукционного периода, скорость реакции возрастает с увеличением в реакционной среде концентрации мономера и инициатора. Логарифмическая зависимость скорости полимеризации от концентрации МХИПА и инициатора носит линейный характер. На основании кинетических данных уравнение общей скорости полимеризации МХИПА в присутствии ДАК можно представить в виде:

$$V = K[M]^{1,05} \cdot [J]^{0,5}$$



$T=60\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\text{ДАК}]=6 \cdot 10^{-3}$ моль/л.
 $[\text{M}]$, моль/л: 1–0,5; 2–1; 3–1,5; 4–2,0.

Рис. 15. Зависимость полимеризации МХИПА от концентрации мономера.



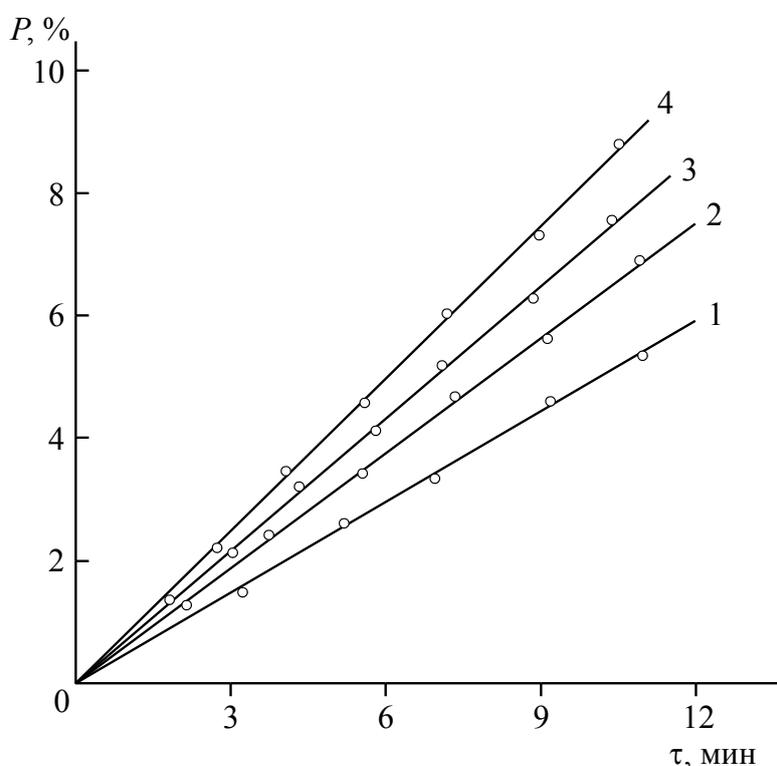
$T=60\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\text{M}]=1$ моль/л; $[\text{ДАК}]$, моль/л:
 1– $1 \cdot 10^{-3}$; 2– $2 \cdot 10^{-3}$; 3– $4 \cdot 10^{-3}$; 4– $6 \cdot 10^{-3}$.

Рис.16. Зависимость полимеризации МХИПА от концентрации инициатора.

Это уравнение согласуется с известным уравнением, принятым для радикальных процессов. Порядок по мономеру равен 1,0, а по инициатору 0,5. Это говорит о том, что обрыв растущих цепей происходит по бимолекулярному механизму.

Исследовано влияние температуры на процесс полимеризации монохлоризопрпилакрилата (рис.17). Полученные результаты показали, что с повышением температуры реакции увеличиваются скорости реакции.

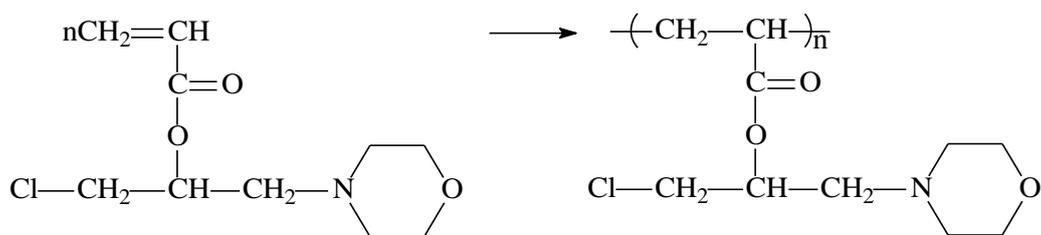
По температурной зависимости констант начальной скорости реакции полимеризации определена энергия активации изучаемого процесса, которая составляет 86,8 кДж/моль.



Температура, °С: 1–50; 2–60; 3–75; 4–70.

Рис.17. Влияние температуры на степень превращения полимера при полимеризации МХПА при различных температурах.

На основе полученных экспериментальных данных полимеризацию 1-морфолин-3-хлор-изопрпилакрилата можно представить следующим образом:



Проведены термоаналитические исследования синтезированного полимера (рис.18).

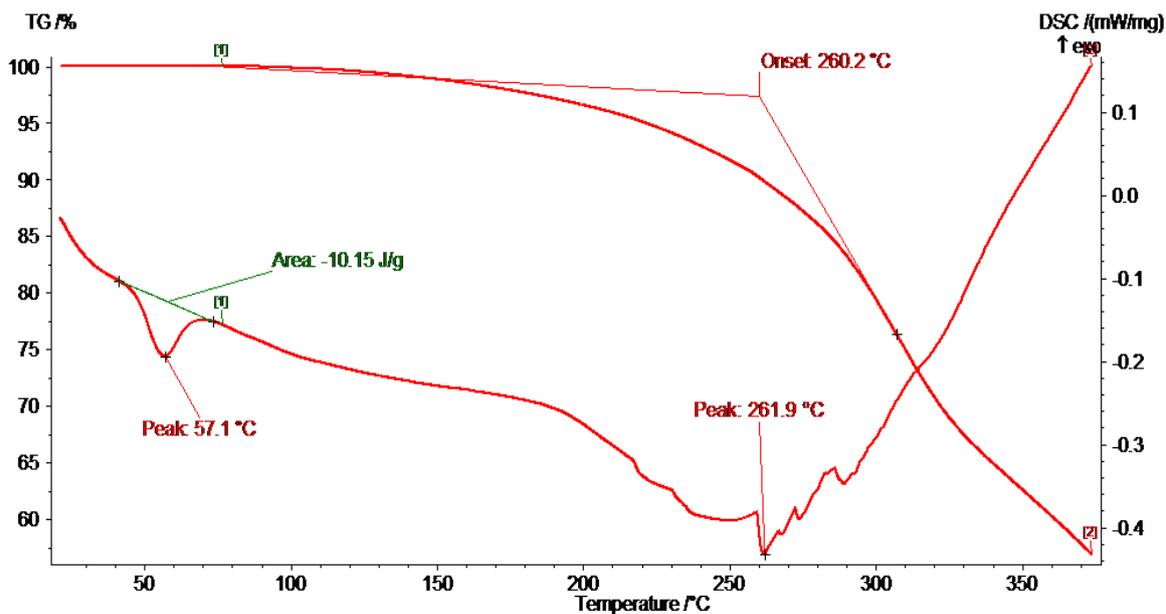


Рис.18. Термограмма синтезированного продукта (2) на основе мочевины с эпихлоргидрином.

Как видно из термограммы наблюдается два эндотермических пиков при 57,1, 261,9 °С. Синтезированный полимер стабилен до температуры 50°С. При температуре 57.1 °С происходит плавление вещества с последующим разложением образца. В температурном диапазоне 40-90 °С наблюдается потери массы $\Delta m=10,64\%$. (соответствующий эндотермический пик имеет max при 57,1 °С). Данная потеря массы соответствует выходу летучих компонент CO_2 , 2NH_3 , H_2O . Вторая ступень потери массы $\Delta m=68.7\%$, связанная с освобождением хлористого водорода наблюдается в

температурном интервале 100-300 °С (эндотермический пик имеет тах при 261,9 °С).

Таким образом, синтезирован реакционноспособный мономер на основе 1-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой кислотой и исследована их радикальная полимеризация в присутствии инициатора ДАК в среде органических растворителей. Установлено, что с увеличением концентрации мономера и инициатора скорость полимеризации закономерно возрастает. Порядок по мономеру равен 1,0, а по инициатору 0,5.

Синтезированные полимеры представляют собой белые порошкообразные вещества, которые хорошо растворяются в органических растворителях.

2.5 Исследование реакции синтеза морфолинобетаина взаимодействием морфолина с монохлорацетатом натрия

Азотсодержащие и элементоорганические бетаины обладают широким спектром полезных свойств. Так, разнообразная биологическая активность бетаинов широко используется в медицине. Среди бетаиновых производных найдены эффективные антидиабетические, гиполипидемические, гепато- и кардиопротекторные лекарственные средства, а также большое число косметических препаратов.

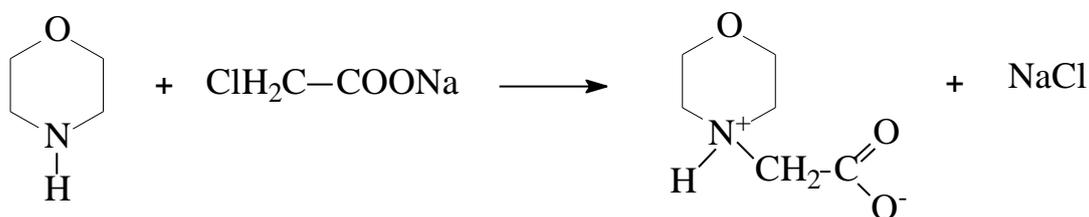
Бетаины содержат в молекуле две противоположно заряженные группы. Положительный заряд почти всегда обеспечивается аммониевой группой, отрицательно заряженные группы могут быть разные, чаще всего отрицательный заряд обеспечивает карбоксилат ион. Эти уникальные по своему строению соединения, представляют собой внутренние ониевые соли, в которых катионный ониевый и анионный центры соединены между собой не только ионной, но и системой ковалентных связей.

Области применения бетаинов и их производных весьма различны - это синтетические лекарственные препараты, моющие средства, косметика, получение текстильных и химических волокон, отделка и переработка коже и

меха, лака, краски, флотации, добыча нефти, металлообрабатывающая промышленность, строительство, защита растений, инсектициды и многое другое. Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день строение кристаллических соединений на основе их азотсодержащих бетаинов с первичными аминами изучены недостаточно.

В качестве исходных соединений для синтеза бетаинов использованы морфолин (МФ) и монохлорацетат натрия.

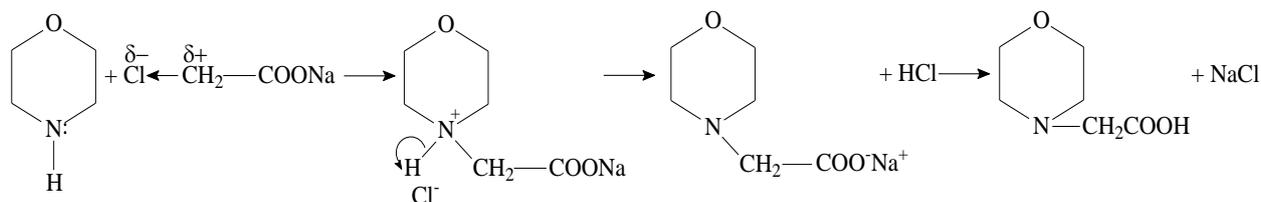
Реакцию взаимодействия морфолина с монохлорацетатом натрия можно представить по следующей схеме:



Реакцию проводили в среде дистиллированной воде, в котором, монохлорацетат натрия растворяется хорошо.

Оказалось, что данная реакция протекает гомогенно, очень легко с изменением окраски. При отгонке образовавшегося бетаина из реакционной среды образуется бесцветная жидкость. Выход продукта реакции составил 88,7%. Структура синтезированного бетаина исследована ИК-спектральным анализом. В ИК-спектре этого продукта отчетливо фиксируется характеристическая полоса поглощения карбоксилат аниона в области 1631 см^{-1} .

На основе экспериментальных и ИК-спектральных исследований механизм реакции морфолина с монохлорацетатом натрия можно представить следующим образом:



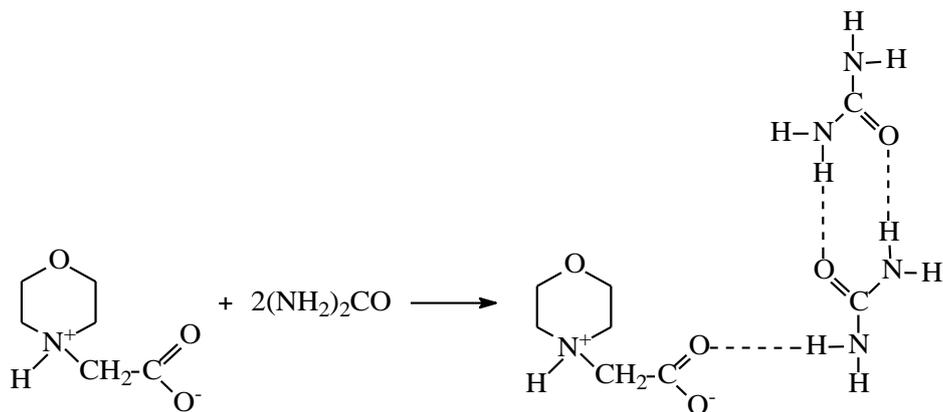
Способность α -хлорацетата натрия вступать в реакции S_N обусловлено

полярностью связи углерод-хлор. Атом хлора имея большую электроотрицательность, чем атом углерода, смещает на себя электронную плотность связи C-Cl. В результате атом хлора приобретает частичный отрицательный заряд, а атом углерода частичный положительный заряд. Взаимодействие α -хлорацетата натрия с морфолином реакция протекает солевую стадию через образование переходного состояния. При этом происходит замещение галогена на нуклеофил с образованием N-морфолинацетат натрия. Образующийся в реакции HCl, взаимодействуя N-морфолинацетатом натрия образует N-морфолинобетаин и NaCl.

Далее нами проведена реакция комплексообразования, в качестве вторым компонентом нами выбрана мочевины, так как она является универсальным компонентом для построения молекулярных комплексов. Присутствие в молекулах мочевины двух потенциально реакционноспособных центра – атома кислорода карбонильной группы и атома азота аминогруппы – позволяет им в принципе участвовать в образовании водородных связей.

Исследован синтез морфолинобетаина с мочевиной в среде органических растворителей (этиловый спирт, ацетон) при комнатной температуре. Реакция присоединения морфолинобетаина к мочеvine при комнатной температуре в среде этаноле протекает легко. При отгонке растворителя из реакционной смеси выпадают белые кристаллы. Выход продукта реакции составляет около 94%, он достаточно стабилен в обычных условиях. Изучена реакция присоединения морфолина бетаина к мочеvine при различных соотношениях исходных реагентов. Синтезированы соединения при соотношении 1:2 в среде этанола. Структура полученных кристаллов доказана методом ИК-спектроскопии. В ИК-спектре присутствуют полоса поглощения как карбоксилатной 1620 см^{-1} , так и карбоксильной 1672 см^{-1} групп, также полоса поглощения связанных водородной связью карбоксильных групп в области 3406 см^{-1} . По данным

ИК-спектроскопии строение полученного кристаллического соединения можно описать следующим образом:



Также структура синтезированного комплекса на основе морфолинабетаина с мочевиной исследована методом РСА (рис.19).

По данным РСА молекула морфолинабетаина стабилизирована молекулой мочевины. Установлено, что длины связи и валентные углы в указанном выше соединении близки к обычным, морфолиновый цикл принимает конформацию идеального кресла. Изучив молекулярную структуру кристаллического продукта мы пришли к выводу, что при образовании водородной связи участвуют карбонильная группа морфолинабетаина с двумя молекулами мочевины в транс конфигурациях относительно друг-другу, что ведет к стабилизации комплекса в виде шестичленного циклического строения (рис.19).

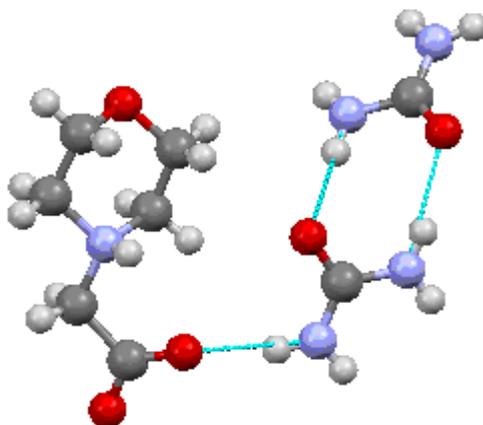


Рис.19. Молекулярная структура кристаллического продукта на основе морфолинабетаина с мочевиной.

Структура синтезированных молекулярных комплексов на основе морфолинобетаина с мочевиной определена методом рентгеноструктурного анализа (табл.3, табл.4).

Таблица 3

Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структуры комплекса

Параметр	Значение
Температура, К	293
Излучение; λ , Е	CuK $_{\alpha}$, 1,54184
Сингония	Моноклинная
Пр.гр.	<i>P21</i>
<i>a</i> , Е	7.562(2)
<i>b</i> , Е	12.223(3)
<i>c</i> , Е	13.720(3)
β , град	98.59(3)
<i>V</i> , Е ³	1253.9(5)
<i>Z</i>	4
ρ (выч.), г/см ³	1.405
μ , мм ⁻¹	0.994
Размеры кристалла, мм	0.42 Ч 0.12 Ч 0.1
2 θ область (мин, мах), град	3.3 – 75.9
Область <i>h, k, l</i>	-8 < <i>h</i> < 9 -15 < <i>k</i> < 15 -17 < <i>l</i> < 16
Собрано отражений	11602
Независимых отражений	4630
<i>R</i> _{int}	0.049
Отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	4065
Число уточняемых параметров	
GOOF (<i>F</i> ²)	1.09
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0904, 0.2867
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$, e/Е ³	-0.47, 0.66

Монокристалл имеет форму тонкой прозрачной пластинки размером 0,42x0,12x0,1 мм.

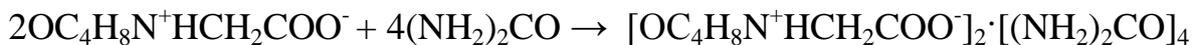
Таблица 4

Координаты базисных неводородных атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные температурные параметры $U_{\text{экв}}$ ($\text{E}^2 \times 10^3$)

Atom	x	y	z	$U_{\text{экв}}$	Atom	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
O(1)	10699(6)	2052(5)	10080(3)	66.1(16)	C(9)	5548(8)	4388(6)	4701(4)	58(2)
O(2)	8773(5)	4177(3)	6777(2)	43.5(10)	C(10)	5199(8)	3283(6)	5137(4)	53.4(18)
O(3)	10073(8)	5791(4)	6819(3)	65.6(16)	C(11)	4919(8)	2304(4)	6682(4)	47.1(16)
O(4)	4337(6)	5186(4)	4926(3)	60.7(16)	C(12)	5407(6)	2270(4)	7791(3)	37.3(12)
O(5)	6184(5)	3077(3)	8216(2)	45.0(11)	C(13)	5283(7)	5742(5)	9167(4)	46(16)
O(6)	4952(8)	1414(4)	8193(3)	6.70(16)	C(14)	166(6)	6534(5)	4151(3)	44.1(14)
O(7)	38.6(9)	640(4)	3276(3)	70.5(16)	C(15)	3301(6)	3653(5)	2010(3)	45.5(12)
O(8)	4483(6)	3659(4)	1430(3)	57.4(11)	C(16)	8567(6)	3595(4)	2924(3)	45.2(11)
O(9)	65(6)	3580(4)	3510(3)	54.2(11)	N(1)	9692(5)	3896(3)	8769(3)	39.2(13)
O(10)	5612(8)	5789(4)	8317(3)	68.4(16)	N(2)	5287(5)	3387(3)	6238(3)	38.7(11)
C(1)	10984(7)	2975(5)	8549(4)	46.9(16)	N(3)	5093(9)	4742(5)	9573(4)	63.7(18)
C(2)	10575(10)	1922(7)	9027(4)	64(2)	N(4)	4957(8)	6603(5)	9690(3)	57.5(16)
C(3)	9412(8)	2859(7)	10288(4)	63(2)	N(5)	-55(7)	5623(5)	4704(3)	55.4(16)
C(4)	9779(7)	3952(5)	9867(4)	47.8(18)	N(6)	117(8)	7506(4)	4573(5)	58.3(16)
C(5)	10064(7)	4932(5)	8337(3)	44.3(16)	N(7)	2591(8)	4621(5)	2272(5)	67.5(17)
C(6)	9605(6)	4955(5)	7207(3)	42.6(14)	N(8)	2753(7)	2744(4)	2436(4)	56.9(16)
C(7)	4041(7)	4244(5)	6464(3)	44.3(16)	N(9)	7876(9)	4588(5)	2486(5)	68.5(19)
C(8)	4476(9)	5301(5)	5949(4)	55.6(18)	N(10)	7558(7)	2722(4)	2616(4)	57.1(16)

Изучено влияние соотношения исходных реагентов на структуру полученного соединения [91]. Так, молекулярное комплексное соединение на

основе морфолинобетаина с мочевиной синтезировано при соотношении реагентов 2:4 соответственно. Реакцию присоединения морфолинобетаинов к мочевинам можно описать по следующей схеме:



По данным РСА молекула морфолинобетаина стабилизирована молекулой мочевины. Как видно, в кристаллической решетке морфолинобетаин-мочевина на одну молекулу морфолинобетаина приходится две молекулы мочевины (рис.20).

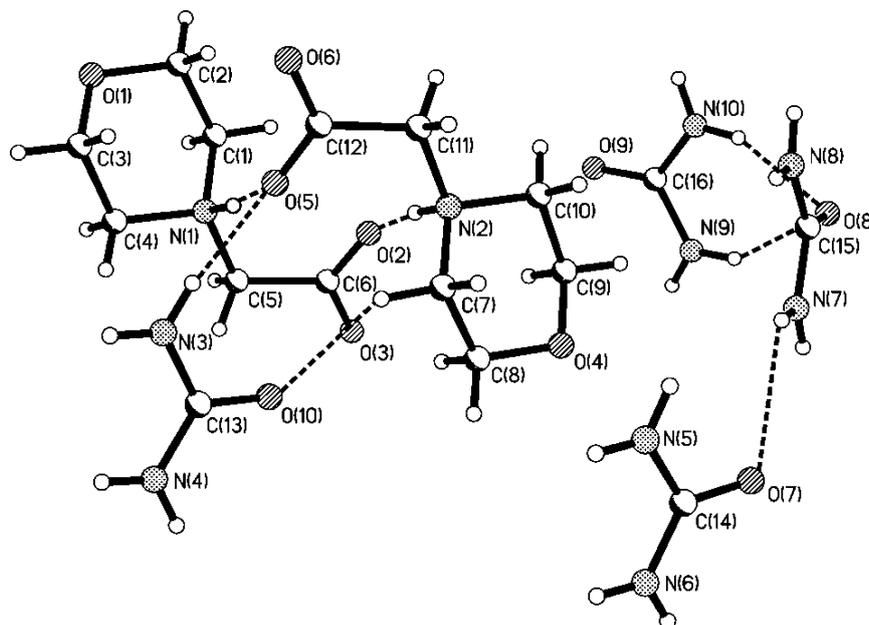


Рис.20. Структура комплекса.

Две независимые молекулы карбамида в транс конфигурациях относительно друг-другу соединены парой N-H...O водородных связей, образуя димер, который далее присоединяется через N-H...O водородные связи. Это приводит к образованию слоя мочевины-морфолиноацетат. При этом кислород карбонильной группы морфолиноацетата координирован водородом аминогруппы мочевины. Кристаллическая упаковка комплекса приведены на рис.21.

Установлено, что длины связи и валентные углы кристаллического комплекса близки к обычным, морфолиновый цикл принимает конформацию идеального кресла (рис.21).

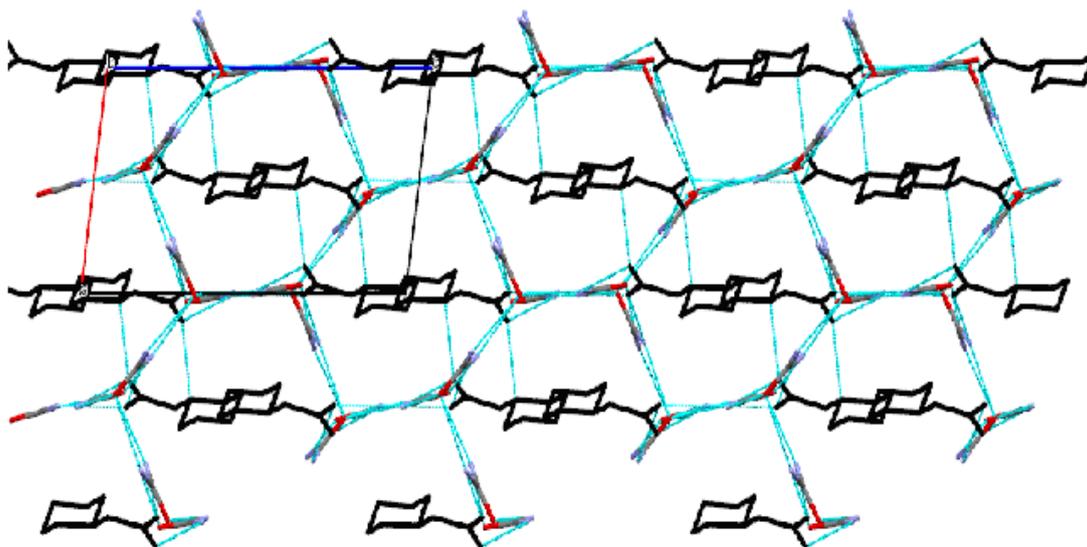


Рис.21. Фрагменты образования водородной связи в структуре полученного комплекса.

Показано, что морфолиновый фрагмент, входящий в состав молекулы морфолинобетаина расположен в плоскости вертикально, а карбоксилатные группы перепендикулярно. Основные кристаллографические данные (табл.4) и результаты уточнения структуры комплекса, координаты атомов и эквивалентные параметры атомных смещений приведены в табл.5, основные значения длины связей и величины валентных углов в табл.6.

Таблица 5

Основные значения длины связей (Е) в комплексе

Связь	d	Связь	d	Связь	d	Связь	d
O(1)-C(2)	1.443(7)	O(7)-C(14)	1.247(6)	N(2)-C(10)	1.507(7)	N(9)-C(16)	1.419(8)
O(1)-C(3)	1.444(9)	O(8)-C(15)	1.283(6)	N(2)-C(11)	1.501(6)	N(10)-C(16)	1.343(7)
O(2)-C(6)	1.240(6)	O(9)-C(16)	1.288(6)	N(3)-C(13)	1.360(8)	C(1)-C(2)	1.498(10)
O(3)-C(6)	1.228(7)	O(10)-C(13)	1.230(7)	N(4)-C(13)	1.318(8)	C(3)-C(4)	1.498(10)
O(4)-C(9)	1.404(8)	N(1)-C(1)	1.526(7)	N(5)-C(14)	1.372(8)	C(5)-C(6)	1.538(6)
O(4)-C(8)	1.399(7)	N(1)-C(4)	1.502(7)	N(6)-C(14)	1.325(8)	C(7)-C(8)	1.532(8)
O(5)-C(12)	1.247(6)	N(1)-C(5)	1.473(7)	N(7)-C(15)	1.369(8)	C(9)-C(10)	1.516(10)
O(6)-C(12)	1.255(7)	N(2)-C(7)	1.473(7)	N(8)-C(15)	1.349(8)	C(11)-C(12)	1.512(7)

В кристаллической ячейке молекулярного соединения присутствуют 6 молекулы, которые объединены за счет межмолекулярных водородных связей между атомами одного кислорода карбоксилатной группы, атомами водородов амина и метиловых групп морфолинобетаина с атомами кислорода карбонильной группы и атомом водорода аминогруппы мочевины.

Проекция элементарной ячейки показана на рис.22. Как видно из рисунка в структуре изученных молекулярных комплексов реализуется большое количество водородных связей между морфолинобетаином и мочевиной. Колонки объединены системой водородных связей типа O...H-N и N-H...O.

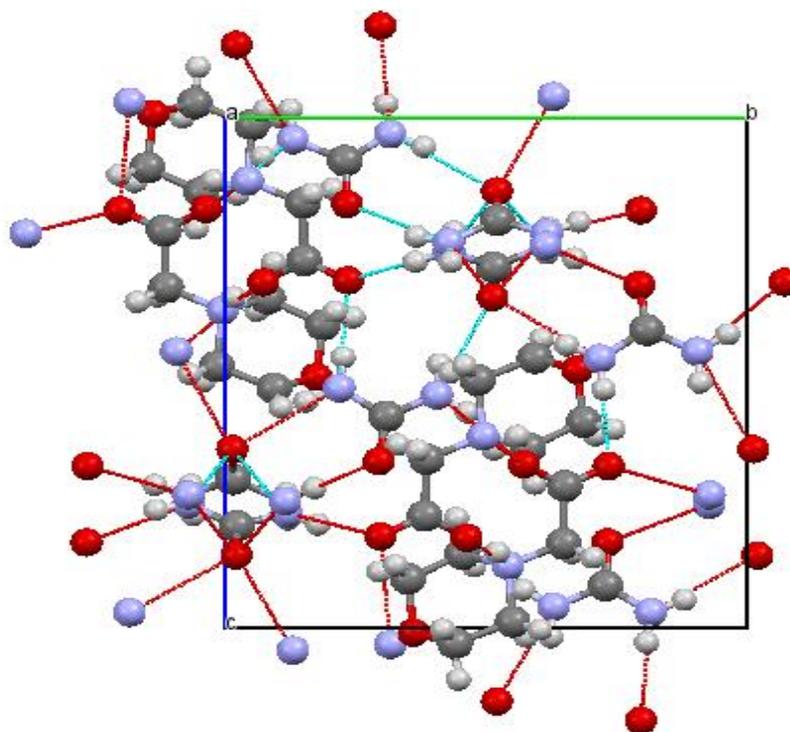


Рис. 22. Кристаллическая упаковка в соединении $[\text{OC}_4\text{H}_8\text{N}^+\text{HCH}_2\text{COO}^-][(\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2)_2]$.

В межмолекулярных водородных связях морфолинобетаин-мочевина участвуют O(2)-C(12); O(5)-C(12); N(1)-H; N(2)-HC (7)-H; C(10)-H связи молекулы морфолинобетаина. Молекулы морфолинобетаина посредством четырех водородных связей объединяются в бислои, параллельные плоскости ав. Особенностью рассматриваемых клатратов является то, что каждый бислой состоит из молекул одинаковой хиральности. Молекулы мочевины

участвуют также в четырех водородных связях С-О...Н. Одна молекула мочевины связана морфолинобетаином. Значение угла их валентных углов составляет 168° , а расстояние $2,819\text{Å}$ (табл.6).

Система внутримолекулярных водородных связей в молекуле морфолинобетаина имеет некоторую особенность она не симметрична. Карбоксилатные группы молекулы морфолинобетаина могут находиться в двух устойчивых состояниях, отличающихся друг от друга поворотом вокруг связей С(6)- О(2) С(12)- О(5) на $126,5^{\circ}$, О(2)- О(5) могут быть обращены в сторону атома НН(1) и НН(2).

Таблица 6

Основные значения величины валентных углов (град.) в комплексе

Угол	ω	Угол	ω	Угол	ω
C15-O14-C34	109.2(5)	O14-C34-C21	111.0(6)	O17-C9-N6	118.7(6)
C16-O11-C33	109.8(5)	N5-C10-C12	113.6(4)	N24-C28-N29	118.4(4)
C21-N4-C22	108.4(4)	O2-C12-C10	118.5(4)	N24-C28-N29	118.4(4)
C22-N4-C25	111.2(4)	O7-C12-C10	115.0(4)	O18-C28-N24	117.9(5)
C21-N4-C25	112.6(4)	O2-C12-O7	126.5(4)	O18-C28-N29	123.7(5)
O14-C15-C22	111.4(5)	N5-C13-C16	108.3(5)	O19-C30-N36	120.5(5)
C10-N5-C26	110.5(4)	O11-C16-C13	113.1(5)	N35-C30-N36	113.3(5)
N4-C21-C34	110.3(5)	N6-C9-N20	117.0(5)	O19-C30-N35	126.2(5)
C13-N5-C26	109.6(4)	N5-C26-C33	109.8(5)	O23-C27-N31	124.1(5)
N4-C22-C15	110.1(5)	O17-C9-N20	124.0(6)	N31-C27-N32	116.1(5)
C10-N5-C13	112.3(4)	O11-C33-C26	111.9(5)	O23-C27-N32	119.7(6)
N4-C25-C8	113.3(4)				

Внутри комплекса между двумя молекулами морфолинобетаина обнаружена слабая межмолекулярная водородная связь N(1)-H(1)...O(5) и N(2)-H(2)...O(2) 168° (табл.3). Между собой комплексы связаны в слои параллельные плоскости за счет межмолекулярных водородных связей N(3)-H...O(5); C(7)-H...O(10); C(10)-H... O-C(16); N(10)-H...O (8); N(7)-H...O(7) (табл. 14).

Таким образом, данные рентгеноструктурного анализа показывают, что в кристаллической ячейке соединения присутствуют шесть молекулы, которые объединены за счет межмолекулярных водородных связей между одним атомом кислорода карбоксилатной группы, атома водородов amino- и метиловых групп морфолинобетина с атомами кислорода карбонильной групп и водородом аминогруппы мочевины. Координаты атомов приведены в табл.7, 8,9,10.

Таблица 7

Координаты базисных неводородных атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные температурные параметры $U_{\text{экв}} (\text{\AA}^2 \times 10^3)$

Atom	x	y	z	$U_{\text{экв}}$	Atom	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
O(1)	10699(6)	2052(5)	10080(3)	66.1(16)	C(9)	5548(8)	4388(6)	4701(4)	58(2)
O(2)	8773(5)	4177(3)	6777(2)	43.5(10)	C(10)	5199(8)	3283(6)	5137(4)	53.4(18)
O(3)	10073(8)	5791(4)	6819(3)	65.6(16)	C(11)	4919(8)	2304(4)	6682(4)	47.1(16)
O(4)	4337(6)	5186(4)	4926(3)	60.7(16)	C(12)	5407(6)	2270(4)	7791(3)	37.3(12)
O(5)	6184(5)	3077(3)	8216(2)	45.0(11)	C(13)	5283(7)	5742(5)	9167(4)	46(16)
O(6)	4952(8)	1414(4)	8193(3)	6.70(16)	C(14)	166(6)	6534(5)	4151(3)	44.1(14)
O(7)	38.6(9)	640(4)	3276(3)	70.5(16)	C(15)	3301(6)	3653(5)	2010(3)	45.5(12)
O(8)	4483(6)	3659(4)	1430(3)	57.4(11)	C(16)	8567(6)	3595(4)	2924(3)	45.2(11)
O(9)	65(6)	3580(4)	3510(3)	54.2(11)	N(1)	9692(5)	3896(3)	8769(3)	39.2(13)
O(10)	5612(8)	5789(4)	8317(3)	68.4(16)	N(2)	5287(5)	3387(3)	6238(3)	38.7(11)
C(1)	10984(7)	2975(5)	8549(4)	46.9(16)	N(3)	5093(9)	4742(5)	9573(4)	63.7(18)
C(2)	10575(10)	1922(7)	9027(4)	64(2)	N(4)	4957(8)	6603(5)	9690(3)	57.5(16)
C(3)	9412(8)	2859(7)	10288(4)	63(2)	N(5)	-55(7)	5623(5)	4704(3)	55.4(16)
C(4)	9779(7)	3952(5)	9867(4)	47.8(18)	N(6)	117(8)	7506(4)	4573(5)	8.3(16)
C(5)	10064(7)	4932(5)	8337(3)	44.3(16)	N(7)	2591(8)	4621(5)	2272(5)	67.5(17)
C(6)	9605(6)	4955(5)	7207(3)	42.6(14)	N(8)	2753(7)	2744(4)	2436(4)	56.9(16)
C(7)	4041(7)	4244(5)	6464(3)	44.3(16)	N(9)	7876(9)	4588(5)	2486(5)	68.5(19)
C(8)	4476(9)	5301(5)	5949(4)	55.6(18)	N(10)	7558(7)	2722(4)	2616(4)	57.1(16)

Таблица 8

Основные значения длины связей (Å) в комплексе

Связь	d	Связь	d	Связь	d	Связь	d
O(1)-C(2)	1.443(7)	O(7)-C(14)	1.247(6)	N(2)-C(10)	1.507(7)	N(9)-C(16)	1.419(8)
O(1)-C(3)	1.444(9)	O(8)-C(15)	1.283(6)	N(2)-C(11)	1.501(6)	N(10)-C(16)	1.343(7)
O(2)-C(6)	1.240(6)	O(9)-C(16)	1.288(6)	N(3)-C(13)	1.360(8)	C(1)-C(2)	1.498(10)
O(3)-C(6)	1.228(7)	O(10)-C(13)	1.230(7)	N(4)-C(13)	1.318(8)	C(3)-C(4)	1.498(10)
O(4)-C(9)	1.404(8)	N(1)-C(1)	1.526(7)	N(5)-C(14)	1.372(8)	C(5)-C(6)	1.538(6)
O(4)-C(8)	1.399(7)	N(1)-C(4)	1.502(7)	N(6)-C(14)	1.325(8)	C(7)-C(8)	1.532(8)
O(5)-C(12)	1.247(6)	N(1)-C(5)	1.473(7)	N(7)-C(15)	1.369(8)	C(9)-C(10)	1.516(10)
O(6)-C(12)	1.255(7)	N(2)-C(7)	1.473(7)	N(8)-C(15)	1.349(8)	C(11)-C(12)	1.512(7)

Таблица 9

Основные значения величины валентных углов (град.) в комплексе

Угол	ω	Угол	ω	Угол	ω
C15-O14-C34	109.2(5)	O14-C34-C21	111.0(6)	O17-C9-N6	118.7(6)
C16-O11-C33	109.8(5)	N5-C10-C12	113.6(4)	N24-C28-N29	118.4(4)
C21-N4-C22	108.4(4)	O2-C12-C10	118.5(4)	N24-C28-N29	118.4(4)
C22-N4-C25	111.2(4)	O7-C12-C10	115.0(4)	O18-C28-N24	117.9(5)
C21-N4-C25	112.6(4)	O2-C12-O7	126.5(4)	O18-C28-N29	123.7(5)
O14-C15-C22	111.4(5)	N5-C13-C16	108.3(5)	O19-C30-N36	120.5(5)
C10-N5-C26	110.5(4)	O11-C16-C13	113.1(5)	N35-C30-N36	113.3(5)
N4-C21-C34	110.3(5)	N6-C9-N20	117.0(5)	O19-C30-N35	126.2(5)
C13-N5-C26	109.6(4)	N5-C26-C33	109.8(5)	O23-C27-N31	124.1(5)
N4-C22-C15	110.1(5)	O17-C9-N20	124.0(6)	N31-C27-N32	116.1(5)
C10-N5-C13	112.3(4)	O11-C33-C26	111.9(5)	O23-C27-N32	119.7(6)
N4-C25-C8	113.3(4)				

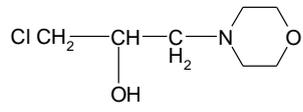
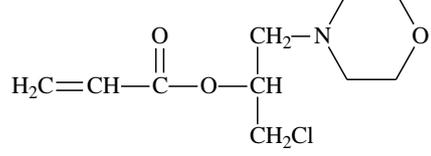
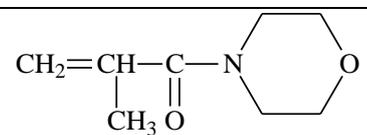
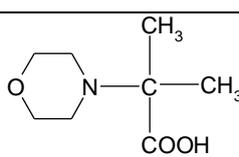
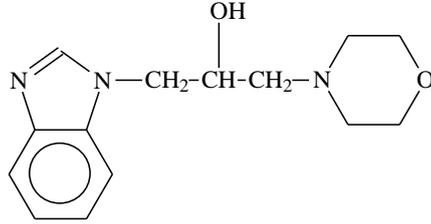
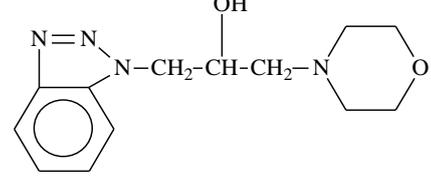
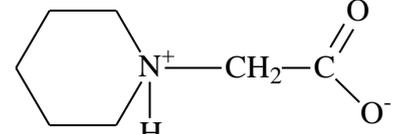
Таблица 10

Геометрические параметры водородных связей в структуре комплекса

Связь	Расстояние, Å			Угол
	D-H	H...A	D...A	
D-H...A				D-H...A, град
N(1)-H(1) O(5)	0.91	1.92	2.819(5)	168
N(2)-H(2)...O(2)	0.91	1.90	2.801(5)	168
N(3)-H(3)C...O(5)	0.86	2.14	2.958(7)	159
N(5)-H(5)C...O(9)	0.86	2.15	2.995(7)	167
N(5)-H(5)D...O(3)	0.86	2.05	2.896(6)	166
N(6)-H(6)A...O(2)	0.86	2.14	2.962(6)	160
N(6)-H(6)B...O(9)	0.86	2.2	2.961(7)	148
N(7)-H(7)C...O(6)	0.86	2.22	3.003(8)	152
N(7)-H(7)D...O(9)	0.86	2.27	3.020(8)	146
N(8)-H(8)C...O(10)	0.86	2.11	2.948(7)	164
N(8)-H(8)D...O(9)	0.86	2.07	2.871(7)	155
N(9)-H(9)C...O(7)	0.86	2.18	3.011(9)	163
N(9)-H(9)D...O(8)	0.86	2.21	2.977(8)	148
N(10)-H(10)D...O(8)	0.86	2.06	2.87(7)	157
C(1)-H(1)A...O(2)	0.97	2.56	3.107(6)	116
C(1)-H(1)A...O(7)	0.97	2.46	3.205(7)	133
C(7)-H(7)A...O(5)	0.97	2.49	3.046(6)	116
C(7)-H(7)A...O(10)	0.97	2.49	3.246(7)	135

Таблица 11

Физико-химические свойства синтезированных веществ на основе морфолина

№	Название	Формула	Ткип., °С	Тпл., °С	d_n^{20} , г/см ³	n_d^{20}
1	1-морфолин-3-хлор-2-пропанол		92	-	1,0919	1,345
2	3-хлор-1-морфолин-ен метил-этил акриловая кислота		96	-	1,0714	1,4609
3	2 метил, 1-морфолин-4-ен-пропенон морфолин, кетон		-	140	1,060	1,3620
4	2 метил-2 морфолин -4-ен пропионовая кислота.		85	-	1,32	1,3513
5	1-бензо-мидазол-3- морфолин-2-пропанол		-	132	1,1967	1,3392
6	1-бензо-триазол-3-морфолин-2-пропанол-		-	120	1,2259	1,3371
7	Моноацетат морфолин		-	114,6	1,0704	-

Таким образом, на основе проведенных исследований синтезированы новые аминспирты, содержащие морфолиновый фрагмент на основе N-морфолин-3-хлор-2-пропанола с бензотриазолом и бензимидазолом.

Структура и состав синтезированных аминспиртов подтверждены методом тонкослойной хроматографии, данными ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Изучена этерификация N-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами и установлена структура синтезированные непредельных сложных эфиров с использованием таких современных физико-химических исследований, как ИК-Фурье, ЯМР-, масс-спектроскопия.

Впервые показана возможность осуществления радикальной полимеризации синтезированных мономеров на основе N-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами. Исследовано влияние различных факторов на процесс полимеризации: природы растворителя, концентрации мономера, инициатора и температуры. Определены порядки реакции по мономеру, инициатору, что составляют 1,05 и 0,5 соответственно, а также суммарная энергия активации процесса.

Исследована спонтанная полимеризация морфолина с эпихлоргидрином. Обнаружено, что при смешении морфолина с эпихлоргидрином как в массе, так и в среде различных органических растворителей, в интервале температур от 10 до 50 °С протекает химическая реакция, которая сопровождается образованием водорастворимого высокомолекулярного продукта. Определены порядки по мономерам и суммарная энергия активации рассматриваемого процесса полимеризации, которая равна 56,2 кДж/мол.

Разработаны условия получения поликомплексонв взаимодействием олигомеров на основе морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди. Установлено, что синтезированные олигомеры на основе морфолина с эпихлоргидрином обладают достаточно высокими комплексообразующими свойствами на катионы меди. На основе результатов спектрофотометрических и ИК-спектроскопии предложена предполагаемая структура синтезированного комплексного соединения.

Впервые показана реакция присоединения морфолинобетаина к мочеvine при комнатной температуре. Методами ИК-Фурье спектроскопии и рентгеноструктурного анализа показано образование в условиях реакции кристаллического соединения между морфолинобетаином и мочевиной.

Данными рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристаллической ячейке соединения присутствуют шесть молекулы, которые объединены за счет межмолекулярных водородных связей между одним атомом кислорода карбоксилатной группы, атома водородов amino- и метиловых групп морфолинобетаина с атомами кислорода карбонильной групп и водородом аминогруппы мочевины. Положения всех атомов N рассчитаны геометрически и включены в уточнение в изотропном приближении. Монокристалл имеет форму тонкой прозрачной пластинки размером 0,42x0,12x0,1 мм. Две независимые молекулы карбамида в транс конфигурациях относительно друг-другу соединены парой N-H...O водородных связей, образуя димер, который далее присоединяется через N-H...O водородные связи. Это приводит к образованию слоя мочевина-морфолиноацетат. При этом кислород карбонильной группы морфолиноацетата координирован водородом аминогруппы мочевины.

Координаты атомов и другие параметры кристаллического соединения депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1032146); deposit@ccdc.cam.ac.uk или <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

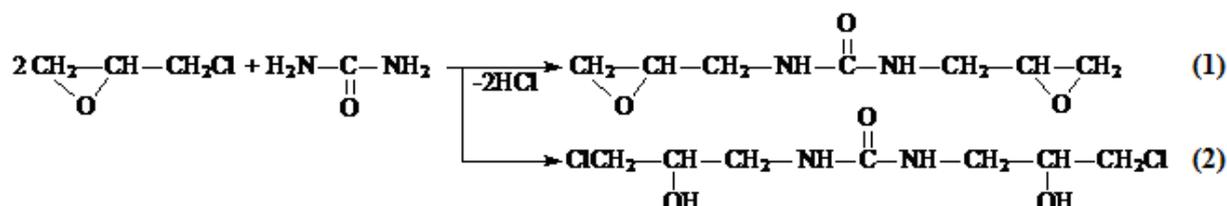
Синтезированы новые аминосирты, содержащие морфолиновый фрагмент на основе N-морфолин-3-хлор-2-пропанола с бензотриазолом и бензимидазолом. Структура и состав синтезированных аминосиртов подтверждены методом тонкослойной хроматографии, данными ИК-спектроскопии и элементного анализа.

2.6 Исследование реакции взаимодействия мочевины с эпихлоргидрином

Эпихлоргидрин обладает высокорреакционными свойствами, которые связаны с наличием в веществе молекул из эпоксидной группы и атомов хлора. Данное вещество обладает очень высокой химической активностью, поэтому его применяют для различных реакций, которые связаны с преобразованием структур молекул в органических веществах, которые содержат эпоксидную группу. Также вещество является практически незаменимым в качестве синтеза веществ с глицерином. Среди распространенных реакция в промышленности применяются разнообразные конденсации, используемые для производства эпоксидной смолы, реакций аминирования, эретификации, гидратации и гидролиза. Также эпихлоргидрин широко используется и в других реакциях.

Целью данной работы этого раздела являлось синтез новых соединений мочевины с эпихлоргидрином.

Реакция взаимодействия мочевины с эпихлоргидрином протекает по следующей схеме:



Структура синтезированного продукта на основе мочевины с эпихлоргидрином изучена методом ИК-спектального анализа. Для сравнения были сняты и ИК-спектры исходных реагентов мочевины и эпихлоргидрина (рис.24,25).

В ИК-спектрах мочевины появляются специфические полосы поглощения, связанные с колебаниями связей NH_2 и $\text{C}=\text{O}$, которые проявляются в области $3500-3300 \text{ см}^{-1}$ и $1360-100 \text{ см}^{-1}$ (рис.24). Поглощение в области $3500-3300 \text{ см}^{-1}$ обусловлено валентным колебаниям связи NH_2 . Валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ групп находятся в области 1720 см^{-1} .

В ИК-спектрах эпихлоргидрина наблюдаются сигналы валентного колебания С — Cl связи (1270 см^{-1}), относящиеся к CH_2Cl группе эпихлоргидрина, характерные сигналы эпоксигруппы в области $1250, 930\text{--}850 \text{ см}^{-1}$ (рис.25).

Сравнением ИК-спектров исходных эпихлоргидрина, карбамида и их совместных продуктов (1) установлено, что в спектре продукта наблюдается исчезновение валентных колебаний H_2N - групп при 3210 см^{-1} и появление новой полосы при 3105 и 1127 см^{-1} , которая относится к валентным колебаниям --NH групп, наблюдаются характерные полосы поглощения в области 1250 см^{-1} и 850 см^{-1} , которые можно отнести к колебаниям эпоксидного кольца (рис. 26,27).

Экспериментальными исследованиями установлено, что выход продукта первой реакции (1) составляет 57 %, а выход второго (2) продукта 31 %. Определены свойства обеих продуктов (табл. 12).

Таблица 12

Свойства синтезированных продуктов на основе эпихлоргидрина с мочевиной

№ веществ	Выход, %	Растворимость				
		бензол	этанол	ацетон	вода	ДМФА
1	57	-	+	плохо	+	+
2	31	-	+	плохо	+	+

ДМФА – диметилформамид.

Проведены термогравиметрические исследования синтезированного соединения (1) (рис.23).

Как видно из термограммы синтезированное соединение (1) стабильно до температуры 55°C . При температуре 55.4°C происходит плавление вещества (эндотермический пик с $T_{\text{max}}=74^\circ\text{C}$ с последующим разложением образца. В температурном диапазоне $54\text{--}185^\circ\text{C}$ наблюдается первая ступень потери массы $\Delta m=60,64\%$. (соответствующий эндотермический пик имеет

тах при 159.9°C). Данная потеря массы соответствует выходу летучих компонент CO_2 , 2NH_3 , H_2O (теоретический расчет дает величину 60%).

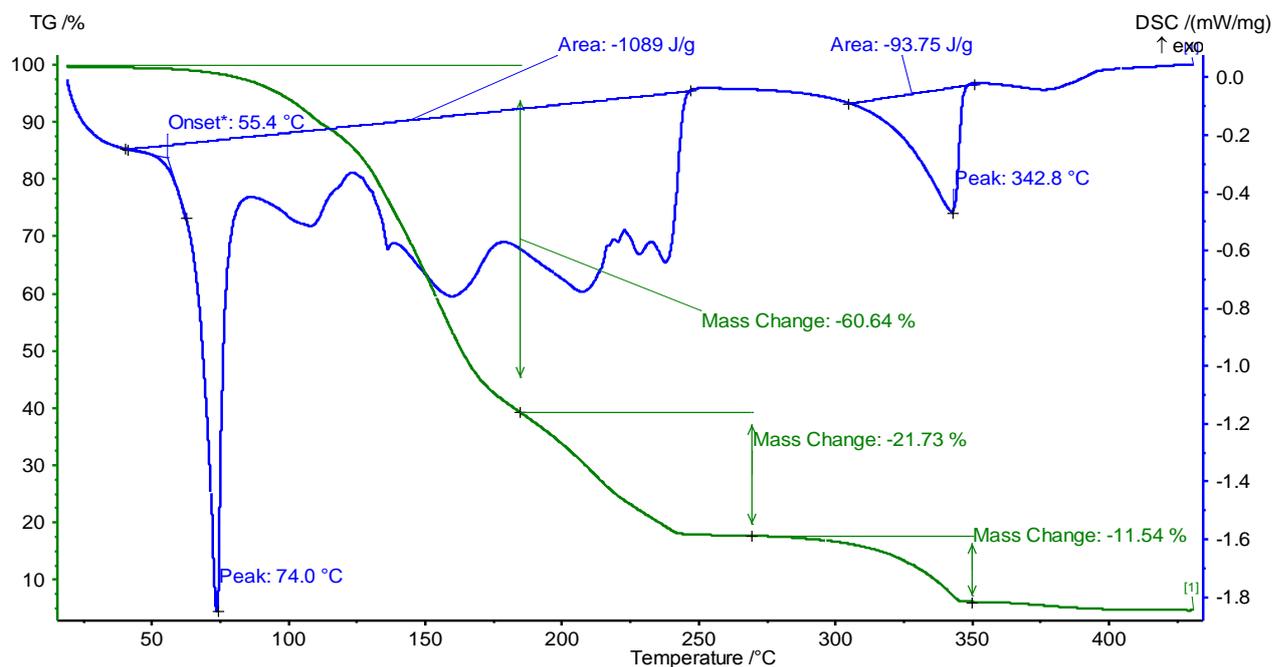


Рис.23. Термогравиметрический анализ продукта взаимодействия эпихлоргидрина с мочевиной (1).

Вторая ступень потери массы $\Delta m=21.73\%$, связанная с освобождением хлористого водорода наблюдается в температурном интервале 183-268°C (эндотермический пик имеет тах при 207°C). Общая поглощаемая энергия до коксового остатка составляет 1089 J/g. Третья ступень потери массы в размере 11.54% соответствует возгонке остаточного кокса (теоретическое значение 10%).

Также, реакцию взаимодействия эпихлоргидрина с карбамидом проводили в присутствии кислотных катализаторов, в качестве которого выбрана серная кислота. Изучено влияние различных факторов на скорость реакции: температуры и соотношения исходных реагентов.

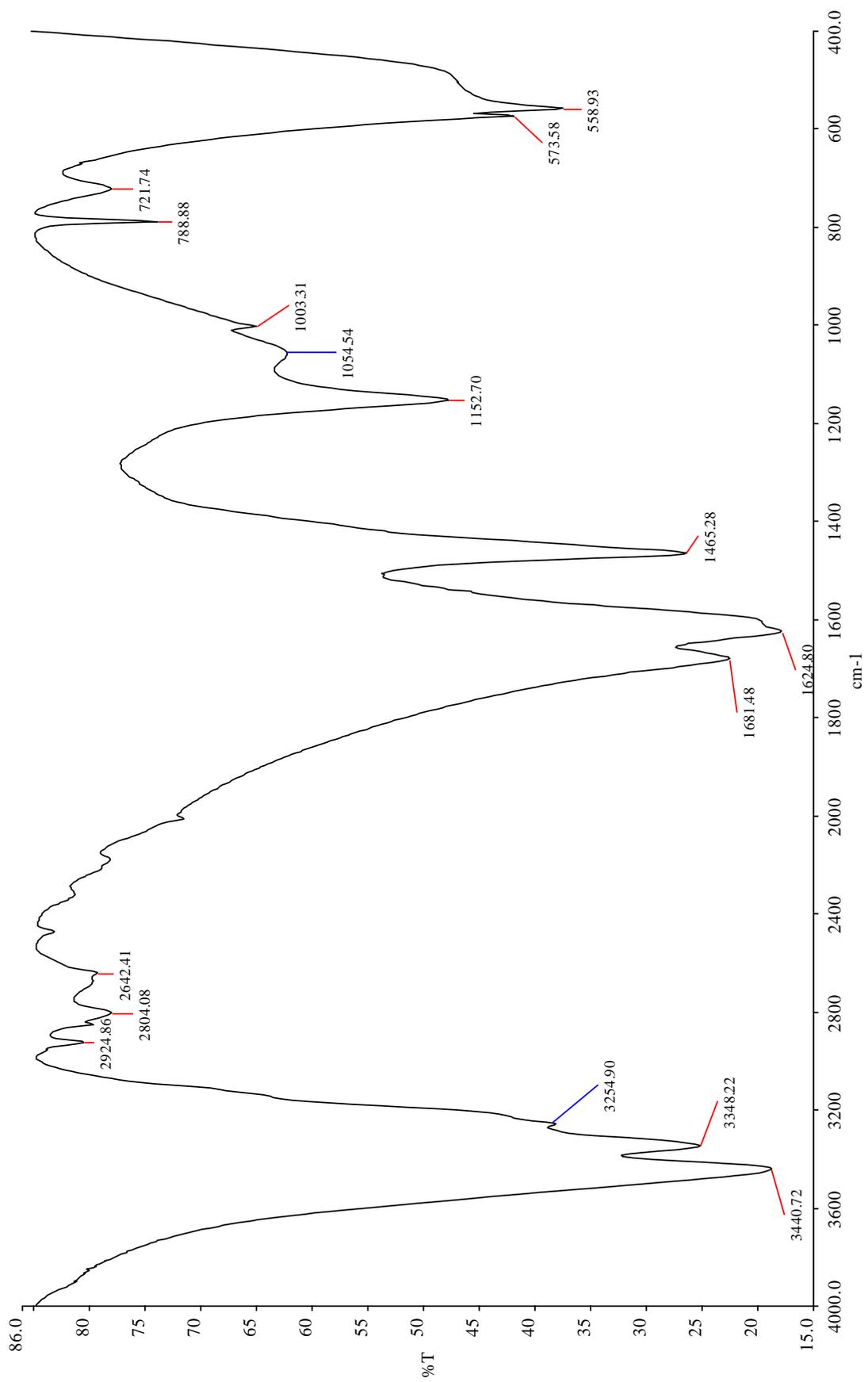


Рис. 24. ИК-спектр мочевины

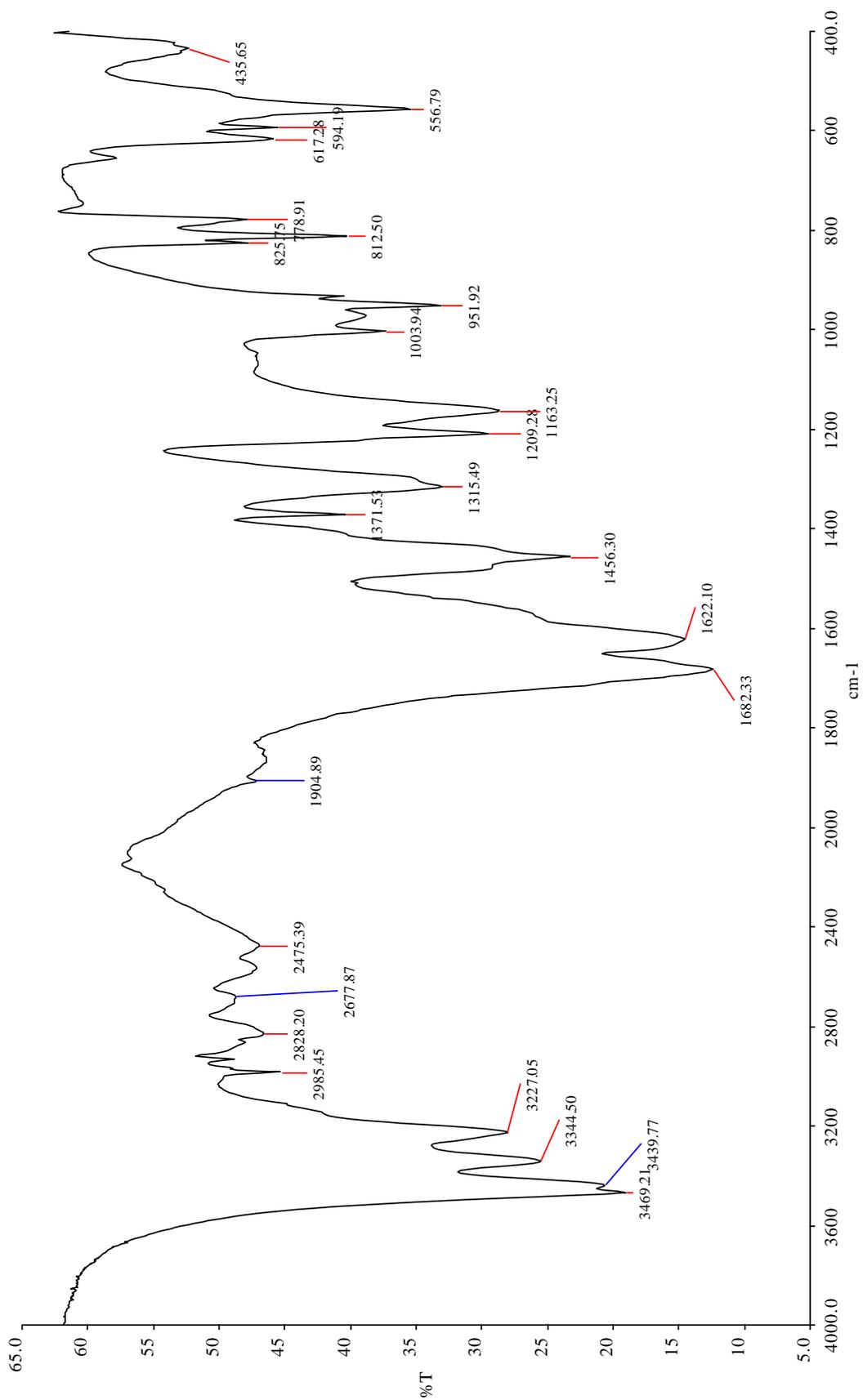


Рис. 26. ИК-спектр мочевины с эпихлоргидрином (1).

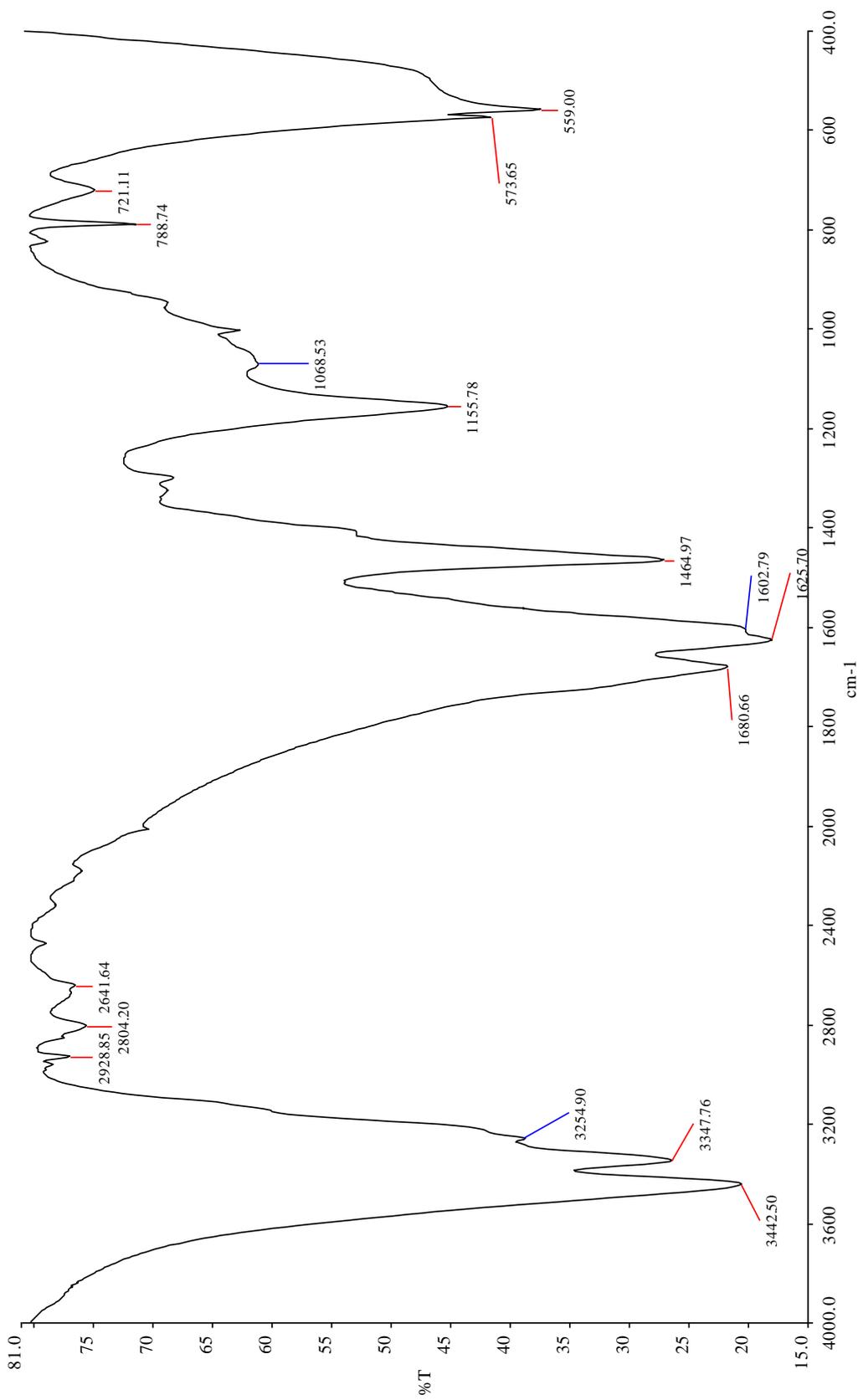
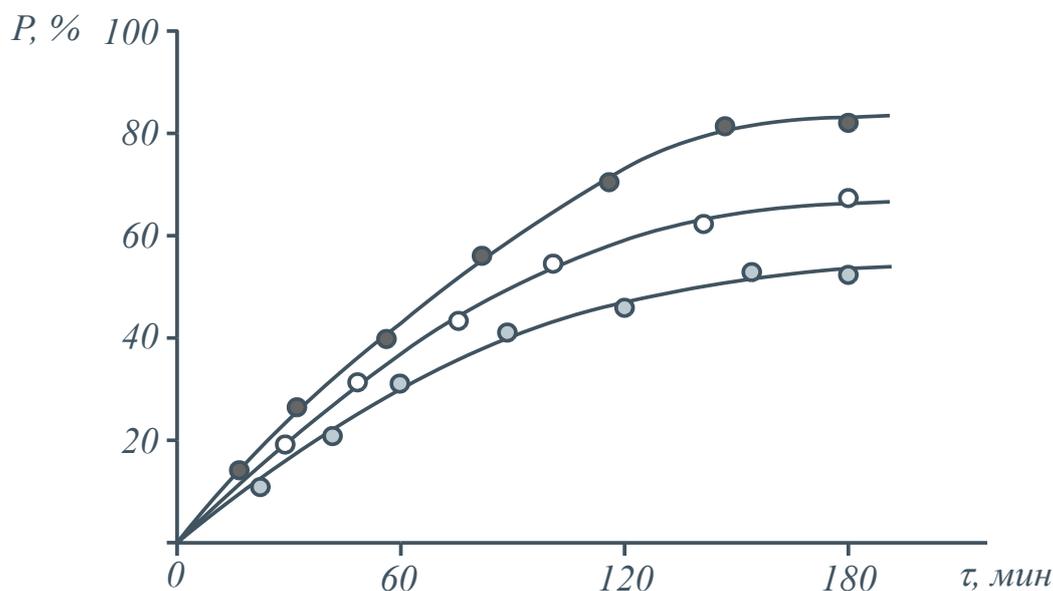


Рис.27. ИК-спектр мочевины с эпихлоргидрином (2).

Также, реакцию взаимодействия эпихлоргидрина с карбамидом проводили в присутствии кислотных катализаторов, в качестве которого выбрана серная кислота. Изучено влияние различных факторов на скорость реакции: температуры и соотношения исходных реагентов.

Для выяснения зависимости выхода и скорости реакции взаимодействие мочевины с ЭХГ от температуры процесс проводили в интервале температур 60-80 °С (рис.28).

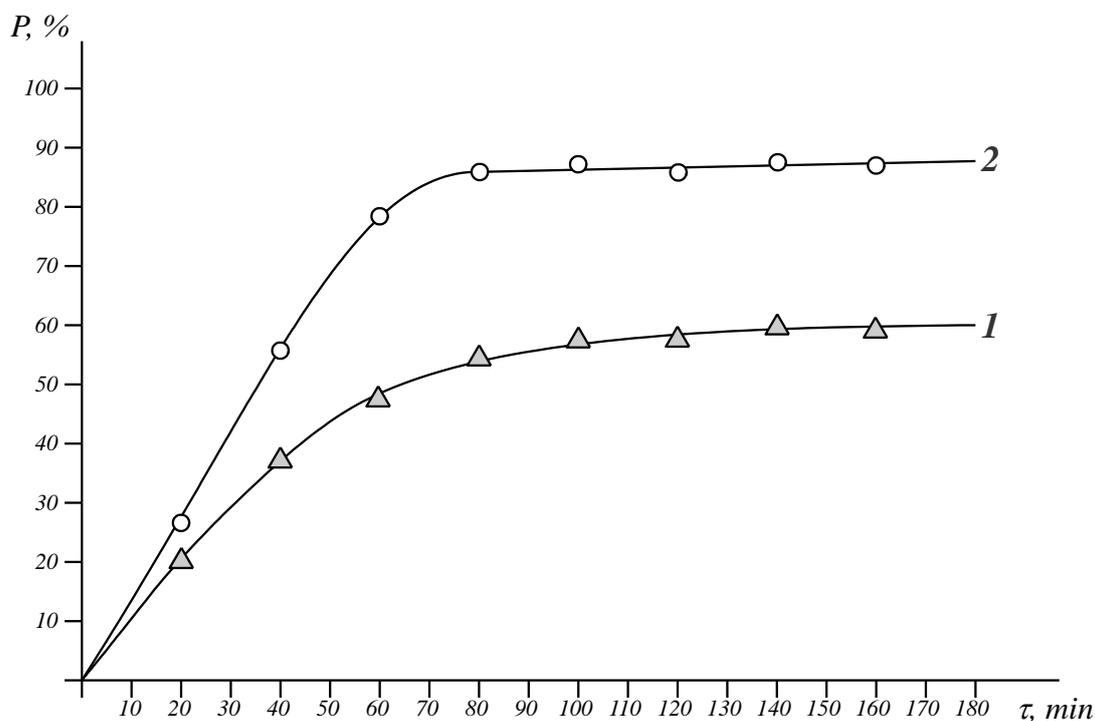


°С: 1-60; 2-70; 3-80. Катализатор [H₂SO₄]=2 %.

Рис. 28. Зависимость выхода продукта взаимодействия ЭХГ с мочевиной от температуры.

Как видно из рисунка с увеличением температуры увеличивается скорость реакции и выход продукта.

Также изучено влияние концентрации серной кислоты на скорость реакции и выход конечного продукта (рис.29). Как видно из рисунка при 2%-ной концентрации серной кислоты наблюдается наибольшая скорость реакции и наибольший выход продукта.



%; 1-1; 2-2. T=80°C.

Рис. 29. Зависимость выхода продукта взаимодействия ЭХГ с карбамидом от концентрации H_2SO_4 .

Структуру полученного продукта реакции взаимодействия эпихлоргидрина с мочевиной исследовали ИК-спектральным анализом (рис.30). В ИК-спектрах полученного продукта наблюдаются валентные колебания $-CH_2-$ групп в области 2978 см^{-1} ; $=CH$ групп при 2877 см^{-1} ; $C=O$ групп при 1789 см^{-1} , наблюдается появление новой полосы при 3105 и 1127 см^{-1} , которая относится к валентным колебаниям $-NH$ групп, не наблюдаются характерные полосы поглощения в области 1250 см^{-1} и 850 см^{-1} , которые можно отнести к колебаниям эпоксидного кольца. Это говорит о том, что реакция осуществляется с раскрытием эпоксидного кольца эпихлоргидрина.

На основании экспериментальных данных составлена принципиальная технология получения продукта реакции взаимодействия эпихлоргидрина с мочевиной в присутствии серной кислоты (рис.31).

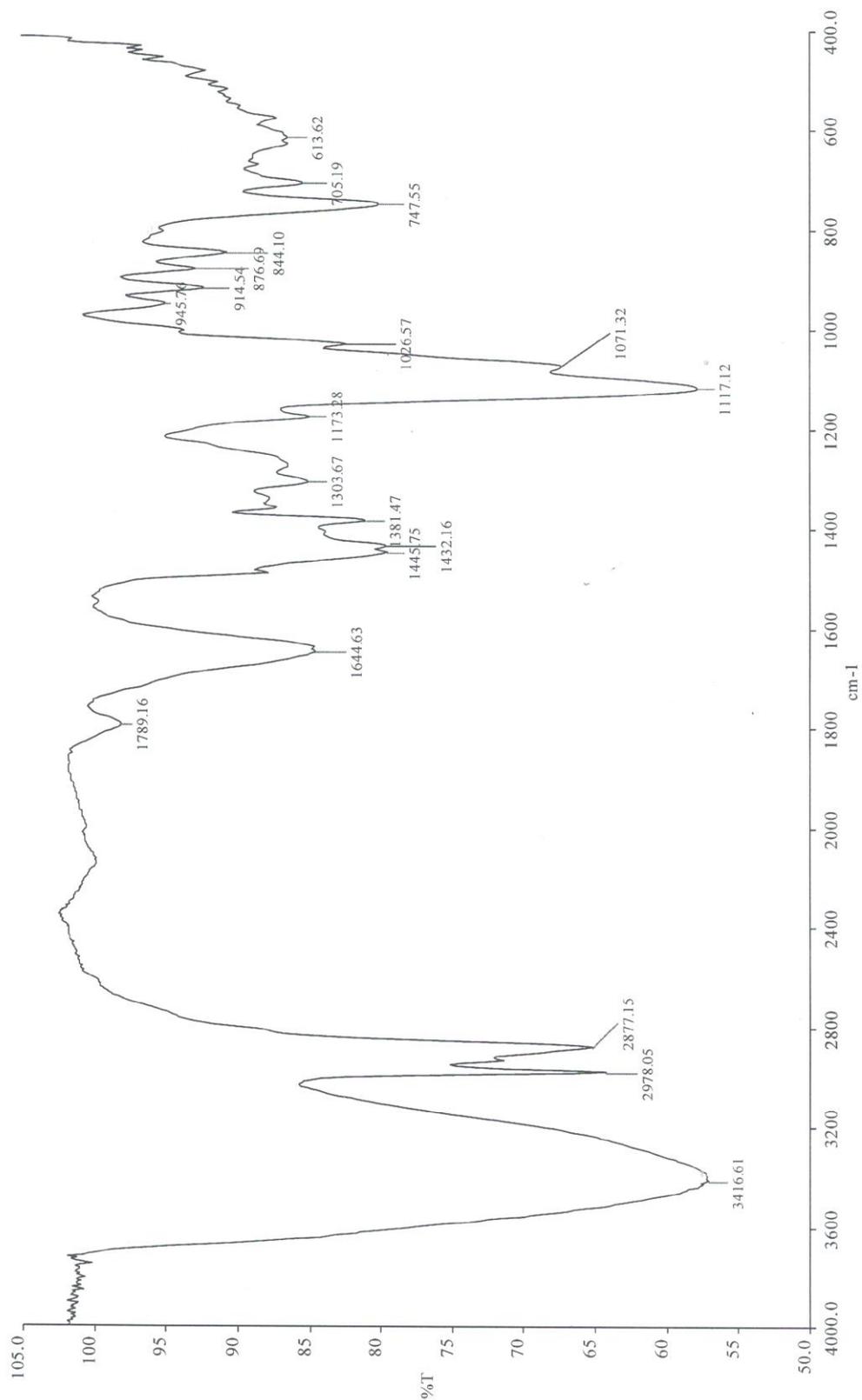
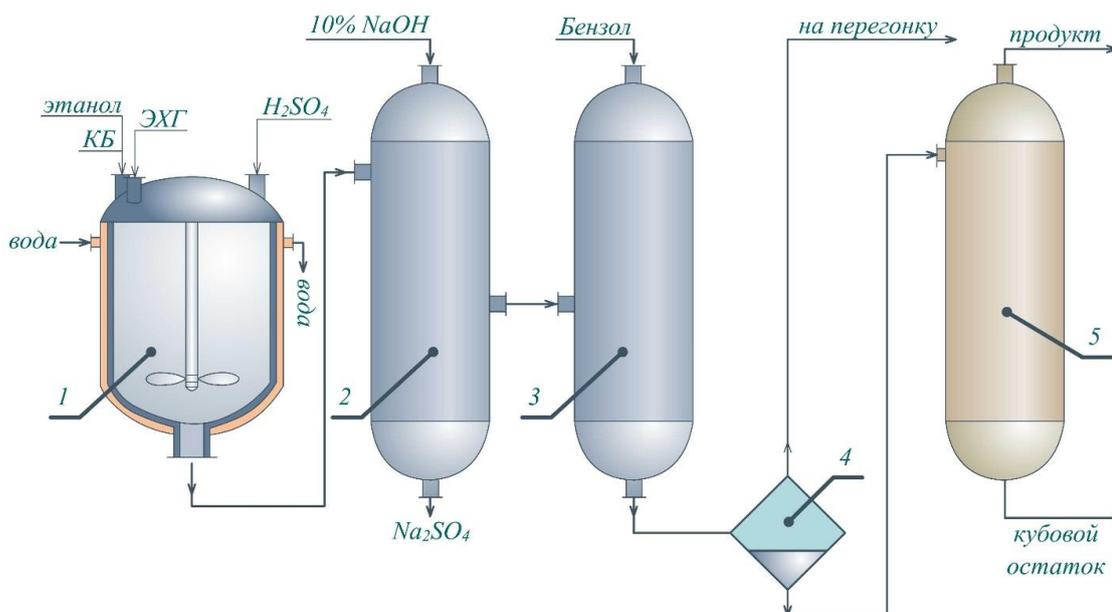


Рис. 29. ИК-спектр продукта взаимодействия эпихлоргидрина с мочевиной в присутствии катализатора серной кислоты.



1 – реактор с мешалкой; 2 – нейтрализатор; 3 – разделитель; 4 – сепаратор; 5 – колонна перегонки.

Рис.30. Принципиальная технологическая схема получения производных эпихлоргидрина.

Исходная смесь реагентов, содержащая эпихлоргидрин, этанол, карбамид и серную кислоту в качестве катализатора, поступает на реактор с мешалкой (1) через расходомер. Время пребывания реакционной массы в реакторе и соотношение исходных реагентов подбирают такими, чтобы реакционная жидкость содержала только небольшое количество непрореагировавших исходных реагентов (в ней остается также вся серная кислота). Реакционный раствор в реакторе перемешивается в течение 3 часов при 80 °С. После окончания реакции эту жидкость выводят из реактора и после нейтрализации в нейтрализаторе (2) Na_2SO_4 выводят в емкость. А реакционная жидкость из нейтрализатора (2) поступает в разделитель (3), куда подаётся бензол для разделения смесей. Затем этот смесь поступает в сепаратор (4) для разделения. После сепарации верхняя часть отправляется для отгонки воды, этанола, эпихлоргидрина. Нижняя часть поступает в колонну (5), где отгоняют с верхней части готовую продукцию реакции, а с нижней части кубовую остаток.

ГЛАВА 3 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ, ТОКСИЧНОСТИ И ОБЛАСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1 Исследование антибактериальных свойств олигомеров на основе морфолина

Одним из важнейших проблем органического синтеза является поиск новых биологически активных веществ. При выборе объектов синтеза с последующим исследованием биологической активности использован подход, основанный на введении в одну молекулу различных биологически активных группировок. Производные морфолина обладают, как известно, широким спектром биологической активности [92]. Из литературных источников известно, что введение в молекулу морфолиновых фрагментов приводит к существенному усилению биологической активности препарата.

Учитывая вышеизложенное, нами проведено изучение чувствительности некоторых микроорганизмов (9 видов) наиболее часто встречающихся в различных биотопах тела человека к вновь синтезированным двум препаратом:

1. Медный комплекс олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином (1);
2. Олигомер на основе морфолина с эпихлоргидрином (2).

В качестве контроля и для сравнения нами взят наиболее широко используемый в медицинской практике антисептик - фурацилин.

Согласно последним литературным данным чувствительность микроорганизмов к химическим веществам определяют двумя методами [93,94]:

1. Диска - диффузионный метод - это метод диффузии в агар с применением бумажных дисков, пропитанных химическими веществами.

1. Метод серийных разведений химических веществ в плотной или жидкой питательных средах с внесением в них микробов.

Среди этих методов определения чувствительности бактерий к химическим веществам, диско — диффузионный метод является наиболее

распространенным. Частота использования этого метода может быть объяснена такими его преимуществами, как технологическая доступность тестирования, низкая стоимость, гибкость - то есть возможность определять чувствительность к тем лекарствам, которые требуются в данной клинической ситуации, высокая воспроизводимость результатов при соблюдении условий тестирования и приготовления расходных материалов.

Для постановки этого метода исследования, нами первоначально приготовлены свежие (18 часовые) культуры микроорганизмов подлежащих испытанию. В последующем на поверхность подсушенной питательной среды Мюллер Хинтона в чашках Петри вносили 1-2 мл исследуемой культуры (по стандарту мутности $1,0 \times 10^6$ микробов) равномерно распределяли путем покачивания чашки, а избыток удаляли пипеткой в дезинфицирующий раствор.

Параллельно с этим в отдельных пенициллиновых флаконах готовили химические препараты определенной концентрации (0,1;0,2;0,5%), подлежащих испытанию. Для контроля, в качестве сравнения брали фурацилин, как известный антисептик, широко используемый в медицинской практике.

После завершения посева, чашки Петри подсушивали при комнатной температуре 10-15 мин, затем брали стерильным пинцетом подготовленные бумажные диски (наподобие антибиотиков), пропитывали их в приготовленных химических препаратах и накладывали их на разных расстояниях друг от друга и на 2 см от края чашки на поверхность питательной среды засеянной определенной культурой (на чашку не более 6 дисков). Чашки закрывали и ставили в термостат при температуре 37°C , инкубировали в течение 18-24 часов. По истечении срока инкубации, чашки вынимали из термостата и для учета полученного результата, чашки помещали на темную матовую поверхность и с помощью специальной линейки измеряли диаметр зоны задержки роста микробов вокруг дисков, включая диаметр самих дисков с точностью до 1 мм. Об антимикробной

активности исследуемых образцов судили по степени угнетения роста микроорганизмов: зона ингибиции до 5-10 мм показывает отсутствие биоактивности, 11-15 мм слабая активность, 15-25 мм выраженная активность.

Материалы проведенных исследований и полученные по ним результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика чувствительности микробов к синтезированным препаратам
в условиях *in vitro*

№	Микро-организмы							(M±T)мм
		1		2			3	
		Концентрация, %						Фура-цилин
0,1	0,2	0,5	0,1	0,2	0,5			
1	<i>St. aureus</i>	5,0±0,1	7,0±0,1	10,0±0,1	20,0±0,4	15,0±0,3	17,0±0,4	16,0±0,3
2	<i>St.epidermidis</i>	15,0±0,3	17,0±0,4	25,0±0,5	17,0±0,4	22,0±0,5	25,0±0,5	16,0±0,2
3	<i>Str. pyogens</i>	5,0±0,1	10,0±0,1	15,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,3	20,0±0,4	11,0±0,2
4	<i>£. faecalis</i>	10,0±0,1	12,0±0,2	17,0±0,4	5,0±0,1	5,0±0,1	10,0±0,1	17,0±0,5
5	<i>E. coli</i>	7,0±0,1	5,0±0,1	12,0±0,2	15,0±0,1	10,0±0,1	5,0±0,1	16,0±0,3
6	<i>Pr. vulgaris</i>	5,0±0,1	5,0±0,1	14,0±0,3	0	0	5,0±0,1	13,0±0,2
7	<i>Klebsiella</i>	0	5,0±0,1	14,0±0,3	0	0	0	19,0±0,4
8	<i>Ps. aerogenosa</i>	0	0	5,0±0,1	5,0±0,1	0	5,0±0,1	8,0±0,1
9	<i>Candida albicans</i>	5,0±0,1	5,0±0,1	7,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1	5,0±0,1	0

Примечания: единицы приведены в мм зоны задержки роста микробов (M±m)

Из таблицы видно, что препарат медный комплекс олигомера морфолина с эпихлоргидрином (8) в низкой концентрации 0,1% оказал антибактериальное действие только на культуру *St.epidermidis*, все остальные штаммы оказались слабо чувствительными (5,0±0,1), а *Klebsiella* и *Pseudomonas* и вовсе нечувствительны.

Такие же, данные по чувствительности микробов по отношению к препарату оказал олигомер (7). В то же время этот же препарат, только в

концентрации 0,5% оказал наиболее выраженное антибактериальное воздействие почти на все группы изучаемых микробов.

При этом наиболее выражено действие на культуру *Staph.epidermidis* ($25,0\pm 0,5$) и менее выражено на *E. faecalis* ($10,0\pm 0,2$), на *Candida albicans* ($7,0\pm 0,1$) и на культуру *Pseudomonas* ($5,0\pm 0,1$).

Изучение чувствительности этих же групп микроорганизмов, только к препарату олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином (М·ЭХГ) показало, что этот препарат уже в низкой концентрации (0,1%), оказал существенное антибактериальное влияние на такие микробы, как *St.epidermidis* и эшерихии колли.

Увеличение концентрации этого препарата до 0,5% (табл.), она оказала наиболее выраженное воздействие на культуру *St.epidermidis* ($25,0\pm 0,5$), на штаммы *E.coli* ($26,0\pm 0,4$), в то же время другие микробы, такие как *Pseudomonas* и *Candida* оказались слабо чувствительными ($5,0\pm 0,1$), а микробы из группы *Proteus* и *Klebsiella* вовсе нечувствительны [162].

Таким образом, основываясь на полученных микробиологических испытаниях, можно констатировать, что вновь синтезированные препараты:

- олигомер на основе морфолина с ЭХГ;
- и медный комплекс олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином в концентрациях – 0,5% оказывают выраженное антибактериальное влияние на грамположительную флору (стафилококки и стрептококки).

3.2. Изучение поверхностно-активных свойств синтезированных полимеров на основе N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата

Для проведения исследований использовали растворы полимеров в бидистиллированной воде. Образцы растворов получали смешиванием соответствующих полимеров в воде.

Проверку способности водных растворов полимера на основе N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата (ПМХИПА) к мицеллообразованию и оценку критической концентрации мицеллообразования (ККМ)

осуществляли сталагмометрическим методом. Как следует из приведенных данных (рис.31), величина ККМ для полимера находится в пределах 0,012–0,015 % мас.

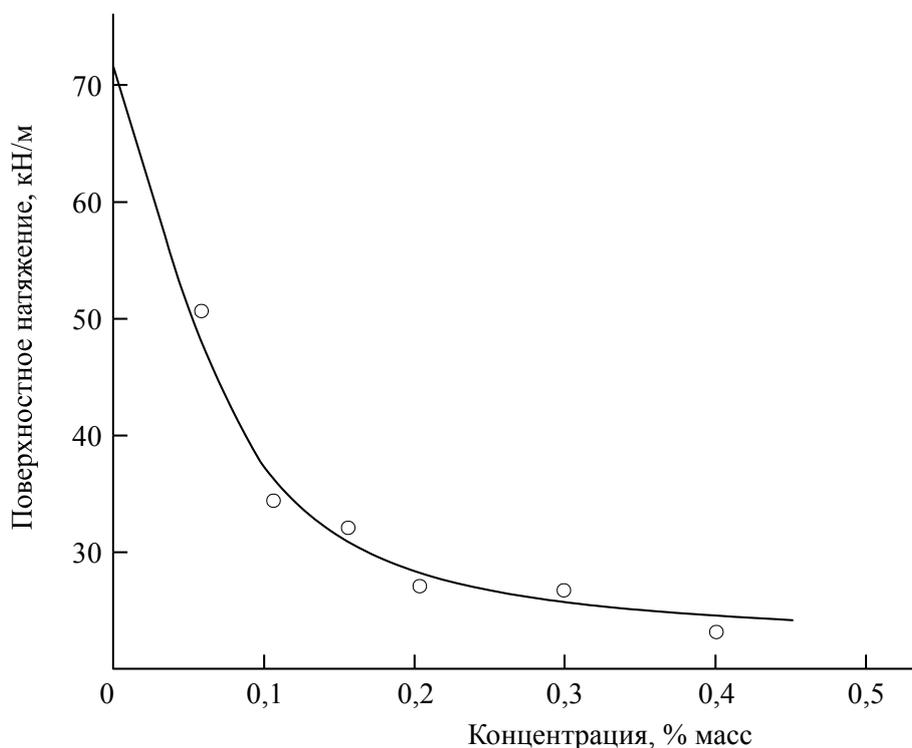
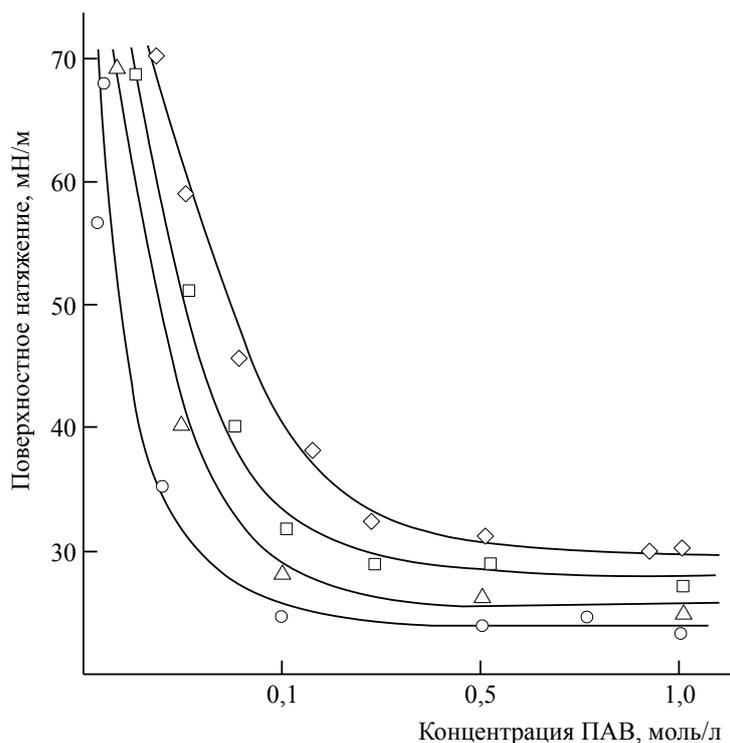


Рис. 31. Зависимость поверхностного натяжения от концентрации полимера.

Далее изучено влияние хлорида натрия на поверхностно-активные и реологические свойства водных растворов полимера на основе N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата (рис.32). Для проведения исследований использовали растворы на основе бидистиллированной воды. Образцы растворов готовили смешиванием соответствующих водных растворов полимера и соли. Все образцы перемешивали в течение 5-6 часов, затем выдерживали около суток для установления равновесия.

Влияние хлорида натрия на процесс мицеллообразования ПМХИПА было изучено путем измерения поверхностного натяжения на границе раздела фаз водный раствор ПАВ – воздух, методом отрыва кольца.



Концентрация ПМХИПА, моль/л: 1-0; 2-0,01; 3-0,05; 4-0,2. $T = 20^{\circ}\text{C}$.

Рис.32. Изотермы поверхностного натяжения водных растворов ПМХИПА при различном содержании NaCl.

Как видно из рис. 24, поверхностное натяжение сначала снижается, а при достижении ККМ принимает постоянное значение (или слабо падает). Причем, с увеличением концентрации соли ККМ смещается влево.

Таким образом, в работе показано, что добавка неорганической соли приводит к снижению ККМ в водных растворах полимера на основе N-морфолин-3-хлоризопрпилакрилата. Кроме того, снижается эффективная площадь, занимаемая полярной частью молекулы полимера, благодаря чему полярные группы молекул ПАВ ближе подходят друг к другу, увеличивается плотность упаковки, и становится выгодным образование цилиндрических мицелл.

Для определения характеристической вязкости полимера на основе 3-хлор-1-морфолин-ен-метилэтил акриловой кислоты нами проведены фракционирование синтезированного при 30°C в среде этилового спирта и имеющего характеристическую вязкость 1,39 дл/г. Фракционирование

полимера проводили методом дробного осаждения с понижением температуры раствора в системе диэтиловый эфир-этиловый спирт и исследованы вязкости отдельных фракций. Для каждой фракции определяли характеристические вязкости (табл.14).

Таблица 14

Значения характеристической вязкости фракционированных фракций

№ фракций	1	2	3	4	5	6	7	8
$[\eta]$	0,71	1,1	1,30	1,45	1,6	1,8	2,0	2,3
$\lg [\eta]$	-0,15	0,041	0,11	0,16	0,20	0,26	0,30	0,36

Как видно из таблицы 14 фракция обладает наибольшей вязкостью по сравнению с остальными.

3.3 Изучение токсических свойств препарата на основе морфолина

С каждым годом увеличивается количества новых химических веществ, поступающих в обращение, актуальной проблемой является их изучение в целях получения информации о потенциальной опасности веществ и разработки профилактических мероприятий, предусматривающих предотвращение неблагоприятного воздействия на человека и окружающую среду. Исследования последних лет показывают большое значение препаратов с морфолиновым фрагментом и проявление важных биохимических процессов и физиологических функций в организме человека, в этой связи в медицинской практике все больше используют разные препараты этой группы.

Цель данной работы – испытания синтезированного олигомерного препарата на основе морфолина с эпихлоргидрином на острую токсичность, кумулятивных свойств, кожно-резорбтивное и местно-раздражающее действия.

Сотрудниками кафедры Фармакологии и клинической фармации под руководством профессора Х.У.Алиева были проведены опыты по

определению острой токсичности, кумулятивных свойств, кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия препарата на основе морфолина и эпихлоргидрина «Морэпи» [95].

Острую токсичность исследуемых препаратов проводили по методу И.В.Санацкого [96]. Кумулятивное действие изучали на 10 крысах, на выстриженные участки кожи наносили исследуемое вещество, слегка втирая его. О наличии кумуляции судили по числу гибели животных за которыми следили в течении 14 дней [97]. Местно-раздражающее действие препаратов было испытано на 5 кроликах-альбиносах массой 2,3—3,2 кг, Морэпи в дозе 10 мг/кг наносили на предварительно выстриженные участки на правом боку размером 10x15 см². Оценку раздражающего действия на кожу проводили по эритеме и образованию ступа, а также по образованию отёка [98,99].

Материалы и методы. Синтезированный препарат «Морэпи» представляет собой однородный сиропообразный продукт желтого цвета со сладким запахом, его медный комплекс - порошок зеленого цвета без запаха.

Острую токсичность исследуемых препаратов проводили по методу И.В.Санацкого на 60 белых мышах, массой 18-22 г и на крысах массой 160-175 г обоевого пола. Для оценки острой токсичности сначала животные взвешивали, удаляли шерсть на спине и пронумеровали, затем животные были разделены на три группы по 10 голов. Животным первой группы на выстриженный участок кожи наносили чистый Морэпивторой группе 10%-ный водный раствор Морэпи и в третьей группе эмульсионную основу в течение 6 дней 2 раза в день. Наблюдение за животными проводились в течении 72 часов в лаборатории с момента введения препаратов, отмечая их состояние и до 14 дней в условиях вивария. О токсичности судили по общему состоянию животных, сохранение двигательных функций, аппетита, состояние шерстного покрова, дыхания, реакцию на внешние раздражители и их гибели.

Кумулятивное действие изучали на мышах и 10 крысах, на выстриженные участки кожи наносили исследуемое вещество в максимально

возможном объёме, слегка втирая его. О наличии кумуляции судили по числу гибели животных за которыми следили в течении 14 дней.

Местно-раздражающее действие препаратов было испытано на 5 кроликах-альбиносах массой 2,3—3,2 кг и на морских свинках, массой 380-465 г обоего пола, согласно методическим рекомендациям Фамокологического комитета МЗ Руз. Оценку раздражающего действия на кожу проводили по цвету, тургору, эластичности, толщине кожной складки, наличию шелушения, трещин и прочие.

Результаты исследований. Острая токсичность. В результате проведенных исследований было установлено, что при введении олигомерного препарата «Морэпи» и его медного комплекса мышам в дозах 1250 и 2500 мг/кг не наблюдалось изменений в поведении и общем состоянии животных относительно контрольной группы. А введения препаратов при более высоких дозах (3750 и 5000 мг/кг) у лабораторных животных наблюдалась незначительная пассивность их общего состояния. Однако спустя 45-50 минут клинические признаки интоксикации исчезали и опытные животные внешне не отличались от контрольных. При этом ни одна испытуемая доза препаратов не вызвала гибели мышей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все дозы препаратов являются низкотоксичными, так как ни одно из животных не погибло при введении даже максимально допустимых объемов препаратов.

Проведенные исследования по изучению острой токсичности препаратов «Морэпи» и его медного комплекса при их применении в максимально допустимых дозах показали, что данные препараты не вызывают патологических изменений в общем состоянии животных. Установлено, что препараты являются малотоксичными. При введении препаратов рассчитать ЛД₅₀ не удалось из-за отсутствия гибели животных при использовании максимально допустимых объемов.

Местно-раздражающее действие. Местно-раздражающее действие препаратов было испытано на 5 кроликах-альбиносах массой 2,3—3,2 кг,

которым на правое ухо наносили в максимально возможном объёме испытуемое вещество, слегка втирая его, при этом левое ухо служило контролем, на него в том же объёме наносили вазелин. Наблюдение за состоянием кожи уха вели в течение 1 часа. А также раздражающее действие изучаемого вещества было исследовано и на морских свинках, массой 380-465 г обоёго пола, согласно методическим рекомендациям Фамокологического комитета МЗ Руз. Изучаемые вещества в количестве 0,5-1,0 мл в виде 10%-ного водного раствора Морэпи и его медного комплекса и эмульсионную основу в дозе 0,25-0,50 г наносили на предварительно выстриженные участки на правом боку размером 5x5 см² слегка втирая его, а на левые бока вазелин. Оценку раздражающего действия на кожу проводили по цвету, тургору, эластичности, толщине кожной складки, наличию шелушения, трещин и прочие.

Изучение местно-раздражающего действия препаратов на слизистую оболочку проводили на крысах и кроликах. Для этого в конъюнктивальный мешок животных вводили препараты 5-10 %-ного водного раствора по две капли в правый глаз, а в левый глаз животного дистиллированную воду, который служил контролем. Регистрацию изменений слизистой оболочки глаза, склеры и роговицы проводили визуально сразу после воздействия, через 1 час и ежедневно в течение 2 дней в лабораторных условиях и 5 дней в условиях вивария. При этом признаков раздражения слизистой оболочки глаза у животных не наблюдалось (таблица 15).

Таблица 15

Результаты изучения местно раздражающего действия «Морэпи» и его медного комплекса на кожу и слизистые оболочки

Признаки раздражающего действия на кожу	Наличие или отсутствие (+/-)
Эритема	-
Трещины, изъязвления	-
Увеличение кожной складки	-
Температура кожи	В норме

Кумулятивное действие изучаемых препаратов. Известно, что при многократном поступлении через малые интервалы времени лекарственное вещество может накапливаться в организме, то есть изучаемый препарат может кумулироваться в организме или вызвать суммирование эффекта. В связи с этим нами изучено кумулятивное действие синтезированных препаратов.

Кумулятивное действие изучали на мышах и 10 крысах, на выстриженные участки кожи наносили исследуемое вещество в максимально возможном объеме, слегка втирая его. О наличии кумуляции судили по числу гибели животных за которыми следили в течении 14 дней.

Согласно методике исследуемые препараты первые 5 дней применяли наружно, то есть смазывали кожу мышей и крыс, очищенные от шерсти в терапевтической дозе по 0,25 г на массу животных. Следующие 5 дней в два раза увеличивали дозу препаратов – 0,5 г/массу животного. Последующие 3-ей и 4-ой пятидневки применяемые дозы препаратов увеличивали до 1 г и 2 г на массу животного соответственно. В аналогичных условиях контрольным животным смазывали кожу вазелиновым маслом в соответствующем объеме дозы. Всего за 20 дней на кожу крыс смазывали изучаемые препараты в количестве 18,75 г на массу животных в соответствии со схемой (табл. 16).

Таблица 16

Схема смазывания препарата при изучении кумулятивных свойств

Доза препаратов	Дни введения				
	1-5	6-10	11-15	16-20	Всего
0,25-2					
Ежедневно вводимая доза в частях от однократной.	0,25	0,50	1,0	2,0	3,75
Суммарная доза за 5 дней в частях от однократной.	0,5	1,0	1,5	2,5	5,5
Суммарная доза по периодам введения в частях от однократной.	0,5	1,0	3,0	5,0	9,5
Итого	1,25	2,5	5,5	9,5	18,75

Наблюдения за состоянием животных вели в течение опыта и ещё 10 дней после последнего смазывания препаратов. За период наблюдения в общем состоянии животных, каких либо симптомов, связанных с применением препаратов не было

Аллергизирующие свойства. Аллергизирующие свойства изучаемых препаратов изучались на 12 морских свинок массой 375-420 г. Количество животных в опытах и контрольных группах составляло по 4 особей разных полов.

Сенсабилизацию у морских свинок вызывали трехкратным подкожным введением 0,5 мл/кг раствора белка куриного яйца, разведенного на физиологическом растворе в соотношении 1:5 с одновременным введением вазелинового масла в объеме 0,1 мл. Затем на 21 день сенсбилизации животным внутрибрюшинно вводили 2 мл/кг нативного белка куриного яйца.

Опыты показали, что при изучении аллергизирующих свойств изучаемых препаратов было выявлено, что в контрольной группе животных, где было введено раствор вазелинового масла, у подопечных морских свинок появилось учащение частоты дыхательных движений, дыхание стало поверхностным, расслаблялся тонус скелетных мышц, отмечалось частое почесывание вокруг носа и рта, нарушение координации движения и животные стали беспокойными.

У животных, которым внутримышечно вводили изучаемые препараты в дозе 0,25 мл/кг, указанные изменения, наблюдаемые у контрольных животных заметно уменьшались, протекало менее выражено, чем у контрольных. Следовательно, исследуемые препараты не обладают аллергизирующим действием.

Установлено, что при изучении специфической токсичности было установлено, что препарат «Морэпи» не оказывает токсического, местно-раздражающего, аллергизирующего действия, а также не оказывает кумулятивного эффекта и не вызывает привыкание.

3.4 Применение олигомеров на основе морфолина с эпихлоргидрином для получения кожевенных материалов

Кожевенные изделия в процессе изготовления и при их эксплуатации подвергаются сложному комплексу физико-механических воздействий (действие влаги и тепла, растяжение, истирание, сжатие, изгиб и др.). Поэтому физико-механические характеристики являются одним из основных показателями, характеризующих качество и определяющих назначений кожевенного полуфабриката. В связи с этим нами изучены показатели качества образцов кожевенного материала из овчины, обработанного раствором Морэпи (таблица 17). Температура обработки раствором Морэпи – 40 °С, время выдержки - 30 минут, концентрация Морэпи в растворе 0,75 г/дм³.

Таблица 17

Показатели качества образцов кожевенного материала из овчины, обработанного раствором Морэпи

Наименование показателя	Значение показателя		
	по ГОСТ 1875-83 «Кожа для одежды и головных уборов»	необработанного образца	обработанного раствором Морэпи
Температура сваривания кожаной ткани, °С: не ниже	80	80	80
Массовая доля влаги в кожаной ткани %, не более	14	10	12
Массовая доля оксида хрома, %	1,5-3,5	2,5	1,5
Массовая доля золы, % не более	9,0	5,0	2,1
рН водной вытяжки кожаной ткани	4,0	4,5	4,0
Прочность при разрыве, МПа	не менее 10	18	25
Относительное удлинение, %	30-50	30	42
Время впитывания капли, с	-	350	480
Гигроскопичность, %	-	8,5	15,4
Влагоотдача, %	-	7,5	7,9
Паропроницаемость, г/см ³ .	-	450	562

Полученные результаты показывают, что максимальное относительное удлинение кож из шкур овчины достигается при концентрации Морэпи в растворе 0,75 г/дм³. Относительное удлинение кож из шкур овчины, модифицированных Морэпи, повышается на 20% и составляет 42%.

Гигиенические свойства материалов для изделий из кожи в последние годы, стали наряду с эстетическими свойствами важнейшим критерием выбора материалов для обуви и одежды. Исследовано влияние концентрации Морэпи в растворе на гигиенические характеристики кожи. В таблице 18 представлены гигиенические характеристики кож из шкур овчины, обработанных в растворе Морэпи. Температура обработки – 40 °С, концентрация Морэпи в растворе 1,75 г/дм³, время выдержки для кож из шкур овчины - 30 минут.

Таблица 18

Гигиенические характеристики образцов кожевенного материала из шкур овчины, обработанных раствором Морэпи

Наименование показателя	Кожа из шкур овчины	
	обработанный образец	контрольный образец
Гигроскопичность, %	8,5	15,4
Влагоотдача, %	7,5	16,5
Паропроницаемость, г/см ³	450	645

Из представленной таблицы видно, что гигроскопичность увеличивается на 85%; паропроницаемость на 49,7%.

Таким образом, при обработке олигомера, полученного из морфолина и эпихлоргидрина у кожевенных полуфабрикатов увеличиваются физико-механические и гигиенические показатели кожевенных полуфабрикатов из шкур овчины: предел прочности при растяжении увеличивается на 9-11%,

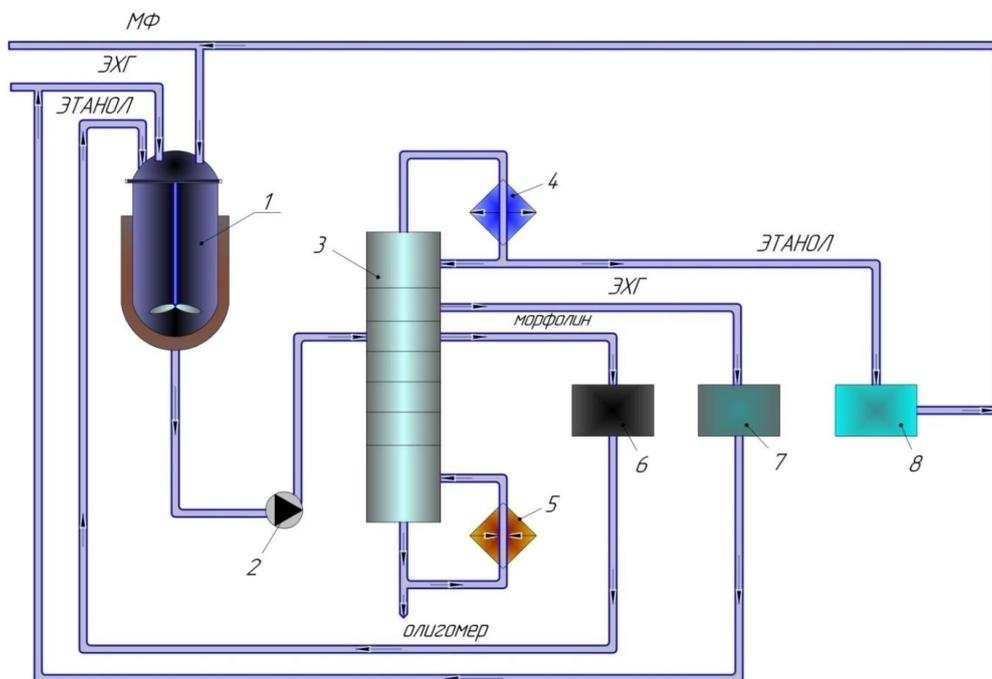
относительное удлинение повышается на 20%, гигроскопичность – на 81-85%.

3.5 Технологии получения олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином и гомополимера на основе N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилата

В результате выше описанных исследований предложена технология для производства олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином. Из технологической схемы (рис.33) видно, что технология получения олигомера упрощена, реакция полимеризации происходит в реакторе с мешалкой.

Морфолин в среде этанола подают в верхнюю часть реактора 1. Реактор 1 снабжен рамкой мешалкой и рубашкой для обогрева или охлаждения. Затем при перемешивании добавляют эпихлоргидрин. Ниже приведены нормы загрузки исходных компонентов в реактор 1 (в моль): морфолин -1; эпихлоргидрин-1; этанол-30 % об.

Конденсируются этанол, эпихлоргидрин и морфолин поступают в приемники 6,7,8 соответственно. Нижний олигомерный слой куба отправляется для промывки. Выход продуктов составляет 95-98%.



1-реактор с мешалкой; 2-насос; 3-отгонная колонна; 4-конденсатор; 5-кипятильник; 6,7,8-приёмники.

Рис. 33. Принципиальная технологическая схема получения олигомера на основе морфолина с эпихлоргидрином.

Морфолин и ЭХГ в мольном соотношении 1:1 в среде этанола подают в верхнюю часть реактора 1, где происходит реакция кватернизации и олигомеризации. Реакция кватернизации морфолина и ЭХГ происходит при охлаждении до 0:5 °С, затем олигомеризацию проводят при медленном нагревании сначала до 30°С, а затем до 50 °С. Продолжительность реакций 4 ч. При смешении исходных реагентов выделяется большое количество тепла, поэтому реактор снабжен рамной мешалкой и трубой для охлаждения или обогрева, способными обеспечить заданную температуру.

После завершения реакций реакционная смесь через насос 2 направляется на разделение в отгонную колонну 3. В колонне происходит отделение легкокипящих компонентов, в том числе этанола, и непрореагировавших эпихлоргидрина и морфолина. Пары этанола из верхней части колонны 3 поступают в конденсатор 4, далее конденсат поступает в приемник 8, а эпихлоргидриновый и морфолиновый слои направляются в приёмники 7 и 6, соответственно. Из куба колонны 3 выводится олигомерный продукт, который направляется на очистку. Выход олигомерного продукта составляет 92-95%.

Также, предложена новая технология получения поли-N-морфолин-3-хлоризопропилакрилата (рис.34). Она несколько упрощена по сравнению с реальной, однако даёт наглядное представление о технологическом процессе.

N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилата в присутствии инициаторов легко вступает в реакцию полимеризации. В качестве инициатора применяется динитрилазобис-изомасляная кислота (ДАК). Кислород ингибирует реакцию полимеризации, в связи с этим процесс проводят в присутствии азота. С учетом полученных экспериментальных результатов составлена принципиальная схема технологического процесса получения

высокомолекулярного сложного эфира на основе N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилата.

Синтез полимерного продукта состоит из слудующих стадий:

- 1) подготовка и загрузка исходных реагентов (морфолина, ЭХГ и воды) в реактор 1;
- 2) синтез N-морфолин-3-хлор-2-пропанола;
- 3) этерификация N-морфолин-3-хлор-2-пропанола с акриловой кислота;
- 4) ректификация реакционной массы;
- 5) реакция полимерзации N-морфолины-3-хлор-2-пропанола
- 6) очистка и сушка полимера.

Предложена загрузка в последовательности МФ к ЭХГ и в соотношении 1:1 (мольных). Синтез N-морфолин-3-хлор-2-пропанола осуществляется в вертикальном реакторе, снабженной якорной мешалкой и рубашкой теплообмена, через которую циркулирует рассол.

Рецептура полимеризации N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилата приведена в табл.17.

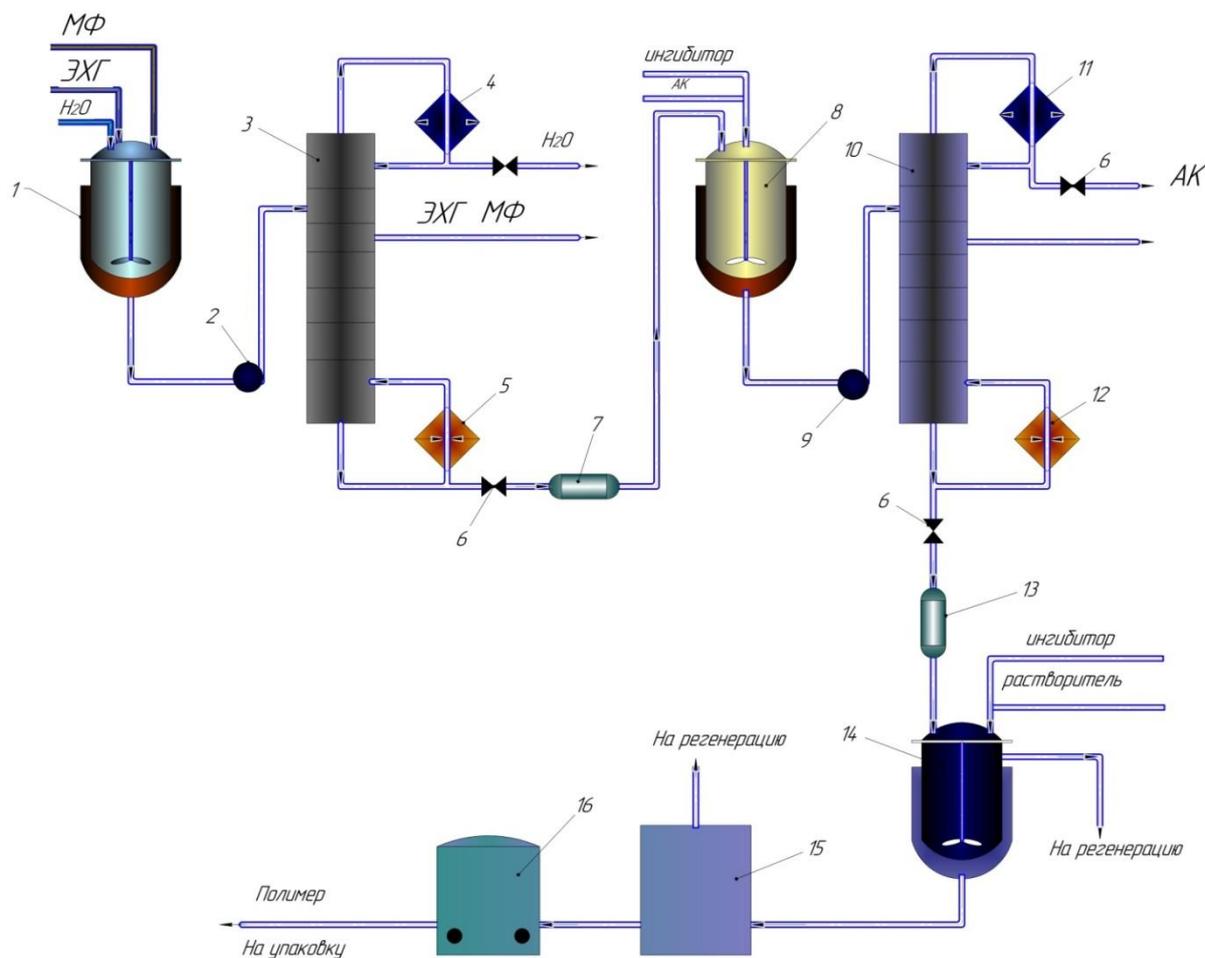
Таблица 17

Рецептура полимеризации N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилата

Исходные компоненты	Количество, масс.ч
N-морфолино-3-хлор-изопропилакрилат	100
Инициатор - ДАК	0,8-1,0
Этиловый спирт	50

Морфолин, и дистиллированная вода из мерника поступают в реактор 1, в который подают из мерника ЭХГ. Реакцию проводят при -5; -8 °С течение 10 ч. Затем реакционная смесь через насос 2 поступает в реактификационную колонну 3 для отгонки N-морфолин-3-хлор-2-пропанола. Очищенный аминспирт через дроссельный вентиль 6 и дозировочный насос 7 направляют в реактор 8, снабженной якорной мешалкой и рубашкой теплообмена. Туда

же из мерника поступает АК и гидрохинон (1% по объему). Этерификация N-морфолин-3-хлор-2-пропанола происходит при 50-60 °С, после чего реакционная смесь через насос 9 поступает в ректификационную колонну 10. Очищенный эфир через дозировочный насос 13 направляется в полимеризатор 14, в который подают из мерника инициатор-раствор динитрилазобисизомаэсоевой кислоты в этиловом спирте. Полимеризацию проводят при 50-60 °С в течение 6 ч. Выход полимера составляет до 95%.



1,8-реакторы; 2,9-насосы; 3,10-ректификационные колонны; 4,11-холодильник конденсаторы; 5,12-кипяильники; 6-вентиль; 7,13-дозировочные насосы; 14-полимеризатор; 15-промыватель; 16-сушильная камера.

Рис.34. Принципиальная технологическая схема получения полимера на основе N-морфолин-3-хлор-изопропилакрилата.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. О.А.Тишин, Е.К.Белоусов, В.Н.Харитонов, М.К.Старовойтов, А.Ф.Качегин, Т.В.Рудакова, Ю.Д.Батрин. Математическое моделирование промышленного процесса синтеза морфолина. Вестник Волжского ТГТУ, 2002. –Т.8. –№ 2. –С.284-290.
2. О.С.Свердликовская, М.И. Бурмистр, И.Х.Шапка. Синтез аммониевых солей – производных морфолина. Вопросы химии и химической технологии, 2009. –№ 2. –С. 60-63.
3. Э. Г. Месропян, А. А. Аветисян, А. С. Галстян, Н. С. Закарян. Синтезы на базе диэтилового эфира 2-аллил-2-(2-морфолиноэтил)малоновой кислоты. Ученые записи Ереванского государственного университета, 2009. –№ 1. –С. 34-38.
4. М.В. Бурмистр, О.С. Свердловская, О.М. Бурмистр, О.А. Феденко. Современное состояние и основные тенденции развития перспективных ионных жидкостей. Вестник Удмуртского ун-ситета, 2012. Вып.1.–С.56-68.
5. Свердловская О.С., Бурмистр М.В., Шапка В.Х. Синтез и исследование поличетвертичных аммониевых оснований. Вопр. химии и химической технологии, 2008. –№2. –С.63-68.
6. Свердловская О.С., Бурмистр М.В., Шапка В.Х. О взаимодействии морфолина с алифатическими и алкилароматическими дигалогенпроизводными Вопр. химии и химической технологии, 2008. –№4. –С.44-50.
7. Свердловская О.С., Бурмистр М.В., Шапка В.Х. Синтез четвертичных аммониевых солей – производных морфолина. Вопр. химии и химической технологии, 2009. –№2. –С.60-64.
8. Burmistr O., Sverdlikovs'ka O., Burmistr M., Shapka V. Synthesis and properties of polyionene based on aliphatic, alkylaromatic diamines and oxuranes compounds. 6th International Students Scientific Conference “Trans-Mech-Art-Chem”, Radom, Poland, May 11-14, 2009. –P.167-171.
9. Мураев В.А., Ульяновцев М.А., Сучкова О.В., Селяков Б.А., Желудов Е.А. Способ получения морфолин-борана. Патент РФ № 2130940. 1999.

10. Андреас Крамер, Адалберт Браиг. Кристаллические комплексные соединения производных морфолина с карбоновыми кетокислотами в качестве ингибиторов коррозии, способ их получения, состав для покрытия и способ защиты от коррозии. Патент РФ № 2136671, 1999.

11. Мухамадиев А.А. Экстракция ароматических углеводов смешанными растворителями морфолин-этаноламин и морфолин-этиленгликоль. Дисс.канд.хим.наук. 2002. –175 с.

12. Войтович Я.Н., Чупахин О.Н., Бамбуров В.Г., Поляков Е.В., Цветохин А.Г. Способ разрушения эмульсий смазочно-охлаждающих жидкостей, загрязненных радионуклидами. Патент РФ № 2197314, 2003.

13. Гайле А. А., Сомов В. Е., Залищевский Г. Д. Морфолин и его производные. Получение, свойства и применение в качестве селективных растворителей. М.: Химиздат, 2007. –336 с.

14. Харитоновна Е.В., Журавлев О.Е., Червинец В.М., Ворончихина Л.И., Демидова М.А. Синтез и антимикробная активность тетрахлорферратов четвертичного аммония, пиридиния и морфолиния. Химико-фармацевтический журнал, 2012. –№ 5. –С.6-8.

15. Клячин А.И., Румянцева О.И. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) у больных с алкогольным поражением печени. Журн. Вопросы наркологии. 2011. –№ 3. – С.63-68.

16. Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., Махмудов Р.Р., Одегова Т.Ф., Беляев А.О. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность 4-арил-2-N-морфолино-4-оксо-2-бутеновых кислот. Химико-фармацевтический журнал, 2004. –Т.38. –№ 8. –С.25-26.

17. Гатаулина, Г.А. Кутырев, И.С. Низамов, М.П. Кутырева. Функционализация гиперразветвленных полиэфирополиолов вторичными аминами. Тез. докл. X Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского)

федерального университета «Материалы и технологии XXI века». Казань, 2011. – С.33.

18. М.П. Кутырева, А.Г. Гатаулина, Г.А. Кутырев, И.С. Низамов, Н.А. Улахович Полиядерные комплексы меди(II) с полидентатными нанолигандами на основе аминопроизводных гиперразветвленных полиэфиров. Журн. общей химии. – 2011. – Т.81, Вып.7. – С. 1187-1190.

19. А.Р. Гатаулина, А.Р. Мухаметзянова, М.П. Кутырева, Г.А. Кутырев, Н.А. Улахович. Биологически активные полиэфирополиамины и их металлокомплексы. Тез. докл. XVIII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». – Казань, 2011. – С.99.

20. Бродский М.С., Макаров А.П. Способ получения n-метилморфолин-n-оксида. Патент РФ № 2061690, 1996.

21. Залелова А.К., Пономаренко О.В., Манкей Б.М., Хамзина С.С. Изучение производных на основе соединений ряда фурана и ортомуравьиного эфира. Валихановские чтения-17: Сборник материалов Международной научно-В 17 практической конференции. – Кокшетау, 2013. –С. 28-31.

22. Дорн, Конрад П., Финк, Пол У., Хейл, Джеффри Дж., Мак Косс, Малколм, Миллер, Сендер Дж., Шах Шреник К., Чемберз Марк Стюарт, Гаррисон Тимоти, Ладдваргетти Т., Виллиамс, Брайан Д. Морфолиновое производное и фармацевтическая композиция на его основе. Патент Республики Казахстан № KZ (13) В (11) 13475, 2003. Бюллетен № 9.

23. Озеров А.А., Новиков М.С., Ковалев Д.Г., Дьякова Е.В. Синтез и психофармакологические свойства новых циклических производных 2-тиоурацила. Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН, 2008. –Вып. 2. –С. 26-28.

24. <http://www.1rre.ru/news/doc/68733/>.

25. Лейн Д. Шёдин О.Т. Применение морфолиновых соединений для предотвращения бактериального заражения. Патент RU № 2375043, 2009.

26. М.Ю.Крысин, Х.С.Шихалиев, Н.В.Столповская, А.В.Зорина, Г.В.Шаталов, А.С.Перегудова, А.К.Сайкиа. Подход к синтезу пиридинфосфоновых кислот – ингибиторов коррозии //Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация, 2012. –№ 1. –С.45-49.

27. Кочетова Л.Б., Калинина Н.В., Курицин Л.В., Кустова Т.П. Влияние строения сложных эфиров на кинетику N-ацилирования пиперидина и морфолина в водно-органических растворителях //Бутлеровские сообщения, 2014. –Т.40. –№ 11. –С.59-62.

28. Н.А.Паулина, В.Ю.Кожухарь, Р.Р.Махмудов. Аналгетическая активность производных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот и др. Фармация, 2014. –№ 5. –С.45-47.

29. М.Ю.Беликов, Б.Ю.Иевлев, И.И.Беликова, О.В.Уршов, В.А.Тафеенко, М.Д.Суражская. Направленный синтез спиросочлененных фотохромомов диарилэтенowego ряда. Химия гетероцикл.соединений, 2015. – Т.51. –№ 6. –С.518-525.

30.Зорин А.В., Зорин Л.Н., Спирихин Л.В. Взаимодействие вторичных аминов с этилгипохлоритом. Башкир. хим. журн., 2004. –Т.11. –№ 1. –С.28-29.

31. Зорин А.В., Зорин Л.Н., Хлесткин Р.Н. Хлорирование вторичных аминов н-алкилгипохлоритами. Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем: Тезисы докл II Всероссийской научной INTERNET–конф. –Уфа, 2003. –С.48.

32. Мицуо Ф., Такаюки С., Сатоси Х., Син-ити Ц., Син-ити Я., Токио Я. Производное морфолина или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтическая композиция на его осгове. Патент РФ № 2123496, 1998.

33. Курбатов Е.С., Павленко Д.А., Красников В.В., Межеричкий В.В. Перегруппировки пирано[2,3-d]пиримидинов. 3-я Международная конференция “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов”. Черноголовка, 2006. –С.167.

34. Е.В. Аверьянова, В.П. Севедин. Новый синтез бензгидриламинов. ЖОрХ, 2006. – Т.42. – № 9. – С.1430-1431.

35. Шишкин В.Н., Есина И.В., Лапин К.К., Бутин К.П. Полибромароматические соединения. X. Реакции полибромбензолов с первичными и вторичными аминами. ЖОрХ, 2002.–Т.38., вып.3. –С.396-398.

36. Maslov M.A., Kabilova T.O., Petukhov I.A., Morozova N.G., Serebrennikova G.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A., Novel cholesterol spermine conjugates provide efficient cellular delivery of plasmid DNA and small interfering RNA. J. Control. Release – 2011. –doi:10.1016/j.jconrel.2011.11.023.

37. O.V. Markov, N.L. Mironova, M.A. Maslov, I.A. Petukhov, E.A. Ivanova, N.G. Morozova, G.A. Serebrennikova, V.V. Vlassov, M.A. Zenkova, Novel cationic liposomes provided efficient delivery of DNA and RNA into dendritic cell progenitors and their immature offsets. J. Control. Release – 2011. – doi:10.1016/j.jconrel.2011.11.034.

38. Maslov M.A., Morozova N.G., Solomatina T.V., Sergeeva O.A., Cheshkov D.A., Serebrennikova G.A., Synthesis of amino analogues of cholic acid using $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$. Mendeleev Commun. –2011. – V.21, №3. – P.137-139.

39. Дюсебаева М.А., Калугин С.Н., Ахмедова Ш.С. Синтез и внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазида морфолилукусусной кислоты. Вестник КазНУ. Серия химическая. – 2015. – №4 (80). –С. 68-72.

40. Моисеев С.К., Баханова И.В., Шмидхаммер Г., Калинин В.Н. Синтез N-фенилзамещенных производных морфолиновых алкалоидов //Известия Академии наук. Серия химическая, 2013, № 1. –С. 240-249.

41. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Реакция Манниха на основе фосфорилированных бициклических соединений // Материалы V-ой Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной науки». Москва, 2012. –С. 22-25.

42. Бастрыгин Д.В., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. Биотрансформация и фармакокинетика морфолинсодержащих лекарственных препаратов //Фармакокинетика и фармакодинамика, 2012, №1. –С.3-17.

43. Ощепков А.С., Ощепков М.С., Федотова О.С. Модельные платформы для создания оптических сенсоров. //Успехи в химии и химической технологии, 2015. –Т. 29. –№ 1. –С.96-98.

44. Патент республики Казахстан № 28057, 2013. Бюл. № 12. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т. Способ получения β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима.

45. Миргородская А.Б., Лукашенко С.С., Яцкевич Е.И., Кулик Н.В., Волошина А.Д., Кудрявцев Д.Б., Пантелеева А.Р., Зобов В.В., Захарова Л.Я. Агрегационное поведение, антикоррозионное действие и противомикробная активность бромидов алкилметилморфолина //Физикохимия поверхности и защита материалов, 2014. –Т. 50. –№ 4. –С. 434-439.

46. Миргородская А.Б., Яцкевич Е.И., Лукашенко С.С. Кислотно-основные свойства и нуклеофильность дециламина в водных мицеллярных растворах катионных ПАВ с гидроксильными фрагментами в головной группе //Жидкие кристаллы и их практическое использование. Иваново: Изд. Иван. ГУ, 2009. –№1. –С.13-20.

47. Миргородская А.Б., Яцкевич Е.И., Захарова Л.Я. Функциональные супрамолекулярные системы на основе амфифильных и полимерных соединений // Жидкие кристаллы и их практическое использование. Иваново: Изд. Иван. ГУ, 2011. –№ 1. –С.80-89.

48. Клементьева О.Е., Кодина Г.Е., Корсунский В.Н. Синтез и изучение биораспределения комплексов $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ с дитиокарбаматными лигандами, содержащими морфолиновые функциональные группы //Ядерная медицина. Медицинская физика, 2009. –№ 4. –С.46-51.

49. Миндиярова Э.Р., Вершинин С.С., Зорин В.В. Синтез 2-(индол-1-ил)метил- и 2-(морфолин-1-ил)метил-2-метил-1,3-диоксоланов //Башкирский химический журнал, 2014. –Т. 21. –№. 1. –С.13-14.

50. Аверьянова Е.В., Севедин В.П., Мамутина Т.С. Синтез N-замещенных пиперазинов //Материалы региональной научно-практической конференции «Наука и технологии: реконструкция и конверсия предприятий». – Бийск, 2000. – С. 121-127.

51. Igor V. Zavarzin, Vladimir. N. Yarovenko, Nataliya G. Smirnova, Elena I. Chernoburova, Mikhail M. Krayushkin, «A convenient synthesis of fused heterocycles through monothiooxamides». The 14th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 14), poster, July 4-8, 2005, Helsinki, Finland. –P.230.

52. Беликов М.Ю., Иевлев М.Ю., Беликова И.В., Ершов О.В., Тафеенко В.А., Суражская М.Д. Направленный синтез новых спиросочлененных фотохромов диарилэтенowego ряда //Химия гетероциклических соединений, 2015. –Т. 51. –№. 6. –С.518-525.

53. Rusanov A.L., Komarova L.G., Prigozhina M.R., Reginov R.S., Brodsry I.I., Leikin A.Yu., Likhatchev D.Yu. New phenoxy-substituted aromatic diamines and organosoluble polyimides therefrom //Polycondensation, 2006. Koc University, Istanbul, Turkey. –P. 75.

54. Хачикян Р.Дж., Давтян С.Л., Индикян М.Г. Взаимодействие морфолина с 1,2-дихлорэтиленом //Химический журнал Армении, 2006. –Т. 59. –№. –С.93-94.

55. Godjaev G.G. Reaction of 2-bromo-3-(β -bromethoksi)indan with morfolin and piperidin //Europaische Fachhochshule (Stuttgart), 2015. –№ 6. –С. 102-104.

56. Левинсон Ф.С., Варганов Р.В., Шакирова И.М., Шеремететев А.Б. Неожиданная реакция 4-нитробензофуразана с морфолином //Тезисы доклада Всероссийской конференции “Современные проблемы специальной технической химии”. Казан, 2007. –С. 111-113.

57. Бакбардина О.В., Газалиев А.М., Рахимжанова Н.Ж., Фазылов С.Д. Синтез новых карбамоиламидоксимов на основе некоторых циклических аминов // Вестник КазНУ. Серия хим, 2005. –№4 (40). – С.7-9.

58. Бакбардина О.В., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Турдыбеков К.М., Рахимжанова Н.Ж., Шалтаков С.Н. Синтез монотиооксамидов на основе некоторых природных и синтетических азотсодержащих гетероциклов / Материалы Межд. научно-практ. конф. «Соврем. проблемы органич. синтеза, электрохимии и катализа», посвящ. 80-летию проф. Кириллоса И.В. – Караганда, 2006. – С.336-339.

59. Патент РФ № 2495032, 2013. Бюл.№ 28. Брель А., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н., Ковалев Д.Г., Мягкова И. А., Бугаева Л.И. Водорастворимое производное салицилморфолида, обладающее ноотропной активностью в сочетании с антидепрессивным действием.

60. Патент РФ № 2505536. Опубликовано: 27.01.2014. Бюл. № 3. Камкина Н.В., Красников С.В., Пунегова Н.В., Кустов А.А. 4-(1-гидрокси-1-метил-2-морфолиноэтил)бензойная и 4-(1-гидрокси-2-морфолиноциклогексил) бензойная кислоты, их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, обладающие анксиолитической активностью, и способ их получения.

61. Беликов М.Ю. Ершов О.В., Насакин О.Е., Струнин Б.П., Антипов В.А., Саттарова Л.Ф., Гуревич П.А. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с аминами // Вестник Казанского технол. ун-та, 2010. – № 8. – С. 23-27.

62. Аверьянова Е.В., Севодин В.П. Новый синтез бензгидриламинов // Ж. орган. химии. – 2006. – Т.42. – № 9. – С. 1430-1431.

63. Яковлева Т.Н., Бочарова Е.А.. Изучение реакций 3-галоген-4-нитрозофенолов с аминами //Материалы XLV международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2007. –С.58.

64. Cheprakoava E.M., Verbitskiy E.V., Ezhikova M.A., Koddes M.I., Pervova M.G., Slepukhin P.A., Toporova M.S., Kravchenko M.A., Medvinskiy I.D., Rusinov G.L., Charushin V.N. Synthesis of 5-(het)aryl- and 4,5-di-(het)aryl-2-(thio)morpholinopyrimidine via S_N^H and cross-coupling reactions //Rus. Chem Bull., 2014. –V.63. –№ 6. –P.1350-1358.

65. Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Пулина Н.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. Исследование анальгетической активности новых соединений, содержащих фрагменты морфолина, пиперазина и адамантана //Современные проблемы науки и образования, 2015. –№3. URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17523>.

66. Кулаков И.В, Жамбеков З.М., Фазылов С.Д., Зулдатметов З.М. Синтез галогензамещенных производных нитроанилидов на основе морфолина и алкалоида цитизина //Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия химическая, 2007. –№ .6. –С. 53-55.

67. Донская Н.С., Антонкина О.А., Глухан Е.Н., Смирнов С.К. Получение антидепрессанта бифенола взаимодействием 4-хлор-N-(3-хлорпропил)бензамида с морфолином //Химико фармацевтический журнал, 2004. –Т. 38. –№ .76. –С. 35-37.

68. Пискунова О.В., Студенцов Е.П. Исследование взаимодействия аденина, аденозина с некоторыми бифункциональными эпоксипроизводными //Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), 2011 № 12. –С.43-45.

69. Пискунова О.В., Котегова Н.Н. Исследование взаимодействия аденина с некоторыми эпоксисоединениями. XII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, ТПУ. – Томск, 2011. –С. 190-192.

70. Бушуева Н.К. Изучение кинетики реакций арилатов натрия с эпихлоргидрином //Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 3/6 (51), 2011. –С. 35-38.

71. Озерова Т. П., Брель А.К., Новиков М.С., Солодунова Г.Н., Павлова И.Ю. Синтез и противовирусная активность новых производных9-(2,3-дигидроксипропил)аденина //Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН, 2006. № 1. –С. 15.

72. Булгаков А.В. Разработка клеевых композиций и покрытий на основе хлорсульфированного полиэтилена, модифицированного

аминосодержащими соединениями, с улучшенными адгезионными свойствами. Автореф. дисс.канд.техн. наук. –Волгоград, 2011. –23с.

73. Исмаилов А.И., Рафиков А.С. Самопроизвольная полимеризация эпихлоргидрина с диэтиламинодифурилсиланом // Современные наукоёмкие технологии и перспективные материалы текстильной и легкой промышленности: Материалы Междун. научно-техн. конф. –Иваново, 2008. –С.51.

74. Исмаилов А.И., Рафиков А.С., Атабаев Ш. Синтез азот-, галоген- и кремнийсодержащих полимерных и олигомерных антиперенов //Участие молодых ученых в решении проблемных задач по совершенствованию техники и технологии хлопкоочистительной, текстильной, легкой и полиграфической промышленности: Тезисы докл. республ. научно-практ. конф. молодых ученых и студентов. –Ташкент, 2010. –С.157.

75. Р.Я.Ясубова, М.С.Юсубов. Практикум по органической химии. Ч.1. Методы очистки и идентификации органических соединений. –Томск.: Изд-во Томского политехнического университета, 2009. –95 с.

76. Е.Нуломский, Л.И.Русинова, В.Л.Русинов. Органическая химия. Методические указания к лабораторному практикуму. Екатеринбург.:ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2005. –58с.

77. С.Я.Красёва, Ю.А.Дружинина. Химия и физика полимеров. Учебное пособие по самостоятельной работе и лабораторному практикуму. Самара. Самар.Гос.Техн.Ун-т, 2014. –115 с.

78. Бондалетова Л.И., Сутягин В.М. Вискозиметрический метод определения молекулярной массы: Методическое пособие по выполнению лабораторных работ. Томск: Изд.ТПУ, 2003. –12с.

79 Пенкин Ю.А., Вилков Л.В. Физические методы исследования в химии. М.: Мир, 2006. –683 с.

80. Горелик С.С, Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н. Рентгенографический и электронно-оптический анализ. Учеб.пособие для вузов. –3-е изд.доп. и перераб. М.: МИСИС, 1994. –328 с.

81. Rene Evan Gnieken, Andrzej A.Marcowich. Handbook of X-ray spectrometry. 2nd ed. Marsel Dekker Inc, 2002. –985 p. <http://www.twirpx>.

82. Уринов У.К., Максумова О.С. Синтез олигомеров на основе морфолина //3rd International conference on thermophysical and mechanical properties of advanced materials. Izmir, Turkey, 2016. –С.

83. Гущина Т.Н. Координационные соединения меди, цинка и кадмия с ацетилкарбамидом. Фундаментальные исследования, 2005, № 10. –С. 33-34.

84. Бегиева М.Б., Малкандуев Ю.А., Хараев А.М., Мамбетова Ф.А. Исследование комплексообразующих свойств поли-N-диаллил-аминоэтановой кислоты на ионы кобальта и меди в водном растворе. Химические науки. Фундаментальные исследования, 2013, № 10. –С. 534-538.

85. Панцевая Н.В., Болотин С.Н., Скляр А.А. Тредникова Н.М., Буков Н.Н., Паюшкин В.Т. Исследование комплексообразования в системе мед (II)-N-фосфонометилглицин-валин. Журнал неорганической химии, 2005, Т.50, №12. –С. 2017-2112.

86. Лапшин С.В. Исследование взаимодействия ионов меди (II) с антибиотиками. X региональные Каргинские чтения. Тез. докл. конф. Тверь, 2003. –С. 34.

87. Мольков Д.Н., Трактина Е.П., Абалдуева Е.С., Скоробогатова Е.В. Исследование взаимодействия солей кобальта (II), никеля (II) с гидрохлоридом клюкозамина в присутствии щелочи методом электронной спектроскопии. VII Междунар. молодежн.научно-техн. Конф. “Будущее технической науки” тез докл., Н.Новгород, 2008. –С. 208.

88. Никитин А.Н., Hutchinson R.A Особенности радикальной полимеризации акрилатов. Шестая Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2014». Сборник тезисов стендовых докладов, Москва Т.2, 2014. – С.691.

89. Вилкова А.И., Додонов В.А. Особенности полимеризации метилметакрилата в присутствии 1,4-нафтохинона и три-н-бутилбора.

Тез.докл. XIII Нижегородской сессии молодых ученых. Н.Новгород. 2008. – С.145.

90. Ёринов У.К., Максумова О.С. Изучение комплексообразования меди с олигомерами на основе морфолина и эпихлоргидрина. XII Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффетов в растворах к новым материалам». –Иваново, Россия, 2015. –С. 283.

91. Уринов У.К., Максумова О.С. Исследование взаимодействия олигомера морфолина и эпихлоргидрина с нитратом меди. Химия и химическая технология. –Ташкент, 2016. –№ 1. –С. 18-21.

92. Н.В.Дозморова, Н.Н.Касимова, В.Л.Гейн, М. И.Вахрин. Получение и химические свойства 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2,5-дигидропиррол-2-онов. “ХИСТ” Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. 2008, вип. 10. –С.204.

93. М.О. Манукян, А.М.Петросян, К.С.Барсегян, А.Х.Гюльназарян, А.В.Бабаханян, Г.М.Степанян, Р.В.Пароникян Синтез и антибактериальная активность 1,4-аминоаммониевых солей с общей 2,3-дибром-2-бутениленовой общей группой. Успехи современного естествознания. Химические науки. №12, 2014. –С.389-392.

94. Ёринов. У.К., Максумова О.С., Исмаилова Л.А. Синтез гетерофункциональных соединений на основе морфолина. Журн. Кимёвий технология. Назорат ва бошқарув. –Ташкент, 2014. –№ 6. –С. 6-9.

95. Уринов У.К., Максумова О.С. Синтез и свойства новых производных морфолина //Журнал Композиционные материалы. –Ташкент, 2013. –№ 4. –С.16-18.

96. Никитин А.Н., Hutchinson R.A Особенности радикальной полимеризации акрилатов. Шестая Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2014». Сборник тезисов стендовых докладов, Москва Т.2, 2014. –С.691.

97. Вилкова А.И., Додонов В.А. Особенности полимеризации метилметакрилата в присутствии 1,4-нафтохинона и три-н-бутилбора. Тез.докл. XIII Нижегородской сессии молодых ученых. Н.Новгород. 2008. – С.145.

98. Urinov U.K., Maksumova O.S. Polymerisation of N-morpholine-3-chlorine-izopropylacrylate. European Applied Sciences, 2016. –№ 3. –P. 38-40.

99. Urinov U.K., Maksumova O.S. Studying of the complex compounds, formed by molecules of morpholine betaine and urea. Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. –Vienna, 2015. –№ 3–4. –P. 70-75.

100. Г.А.Абдулина, Г.Г.Байкенова, А.М.Газалиев, С.Ж.Кудайбергенова, С.Д.Фазылов. Синтез и антимикробная активность дитиокарбамата анабазина, пиперидина и морфолина. Химико-фармацевтический журнал, 2004. –№ 1. –С.19-20.

101. Фармокология (под ред. Аляутдина). –2-е изд., испр. –М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. –592 с.

102. Прунтова О.Б., Сахно О.Н. Лабораторный практикум по общей микробиологии. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2005. –76 с.

103. Ёринов. У.К., Максумова О.С. Антибактериальные свойства олигомеров на основе морфолина. Фамацевтический журнал. –Ташкент, 2015. –№ 4. –С. 99-102.

104. Уринов У.К., Максумова О.С. Исследование токсичности препарата на основе морфолина. Фамацевтический журнал. –Ташкент, 2016. –№ 1. –С. 85-89.

105. Edson E.F., Sanderson D.M., Watson W.A., Noakes D.N. The stability of blood cholinesterase after death, 1962. –Т.2. – № 4. – P.258-267.

106. В.С. Камышников и др. Методы клинических лабораторных исследований. –2-е изд., перераб. и доп. –Минск: Бел. Наука, 2002. –775 с.

107. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Второе изд. перераб. и доп. –М.: Медицина, 2005. – 832 с.

У.К. Уринов, О.С. Максумова

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Технический редактор *А.В.Сардушкина*
Корректор *Е.В. Маурина*
Компьютерная верстка *А.Ж. Абдуллаев*
Оформление обложки *С.А.Жоравоев*

Подписано в печать 8.05.2019. Формат: 84x60 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman». Печать офсетная. Объем 8 п.л. Тираж 100 экз.
Заказ №4.

Лицензия reestr № 10-3719

Отпечатано в типографии «Ташкентского химико-технологического института».
100011, г.Ташкент, ул. Навои 32.