

ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ ԳԱՅԱՆԵ ԱՐՄԵՆԻ

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ
ՑԻԿԼԻԿ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱՊԵՍ
ՄՈՂԵԼԱՎՈՐՎՈՂ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

Բ. 00.03-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Մ Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2021

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН РА

БАГДАСАРЯН ГАЯНЕ АРМЕНОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ
МОДЕЛИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ N-ЗАМЕЩЕННЫХ
ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – "Органическая химия"

ЕРЕВАН – 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Հովհաննես Սարգսի Աթթարյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ալեքսանդր Փայլակի Ենգոյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Գոհար Մերուժանի Մակարյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2021 թ. դեկտեմբերի 10-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում: Սեղմագիրն առաքված է 2021 թ. հոկտեմբերի 29-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական
քարտուղար, քիմ. գիտ. թեկնածու, դոցենտ

Ն.Գ. Հոբոսյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим. наук, профессор

Оганнес Саркисович Агтарян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

Александр Пайлакович Енгоян

канд. хим. наук

Гоар Меружановна Макарян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 10-ого декабря 2021 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 ВАК РА по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА. Автореферат разослан 29-ого октября 2021 г.

Ученый секретарь специализированного
совета, канд. хим. наук., доцент

Н.Г. Обосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Морфолин и его производные (N-формилморфолин, N-ацетилморфолин, N-метилморфолин N-оксид и др.), благодаря высокой растворяющей способности, находят широкое применение для выделения ароматических углеводов и в качестве растворителей природных полимеров, в частности, целлюлозы.

N-метилморфолин N-оксид широко применяется не только как растворитель, но и как ценный реагент в органическом синтезе. N-метилморфолин N-оксид используется в органическом синтезе как мягкий соокислитель, что позволяет избежать использования стехиометрических количеств дорогостоящих и токсичных окислителей, уменьшая количества до каталитических. N-метилморфолин N-оксид может использоваться в паре и с другими каталитическими окислителями, а также в качестве самостоятельного окислителя, что позволяет избежать образования побочных продуктов и обеспечивает высокие выходы стехиометрической реакции без больших затрат и проблем с обработкой.

Известно также, что в системе N-метилморфолин N-оксид/вода (NMMO/H₂O) были проведены исследования алкилирования азолов, фенолов, вторичных аминов, а также процессы дегидрохлорирования хлорэтилазолов. Полученные результаты позволяют утверждать, что предложенная новая среда для проведения нуклеофильных реакций основана на использовании N-метилморфолин N-оксида в качестве основного реагента. Поэтому мы сочли необходимым разработать наиболее оптимальный и технологически легко реализуемый метод его получения из доступных реагентов.

Направленная модификация биологически активных веществ является одним из основных подходов к молекулярному дизайну лекарств и представляет актуальную задачу в медицинской химии.

Целенаправленный синтез морфолинокарбоновых кислот, которые являются одним из предметов исследования данной работы, создает возможность модификации природного полимера – хитозана как носителя лекарств пролонгированного действия.

В связи с этим можно прогнозировать коммерческую ценность синтетически доступных производных морфолина в качестве биологически активных фрагментов в фармацевтической продукции, а расширение исследовательских работ в этой области несомненно представляет теоретический интерес.

Исходя из вышесказанного, тема диссертационной работы, посвященная исследованиям в области технологически моделируемых реакций N-замещенных циклических аминов, является обоснованно актуальной.

Цель работы. Разработка новых подходов к синтезу N-замещенных циклических аминов и организация производства получения некоторых из них, в частности, N-метилморфолина и N-метилморфолин N-оксида (моногидрата).

Научная новизна. Показана возможность алкилирования метиламина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром в разбавленном водном растворе при одновременном удалении конечного продукта из реакционной среды. Выход N-метилморфолина составляет 75-80 %.

Разработана технология выделения N-метилморфолин N-оксида из реакционной среды, что позволяет исключить процесс кристаллизации последнего.

Исследовано алкилирование морфолина дихлорэтаном в условиях МФК и показано, что выход полученного 4-(2'-хлорэтил)морфолина сильно зависит от последовательности прибавления реагентов.

Показано, что формилирование вторичных аминов (морфолин, пиперидин, диметиламин, диэтиламин) в системе N-метилморфолин N-оксид/вода по сравнению с МФК протекает иным путем, а именно, вместо N-формилморфолинов получают полиалкилмочевины.

Разработан новый путь синтеза аминокислот – производных циклических аминов, взаимодействием кротоновой кислоты с циклическими аминами (морфолин, пиперидин, пирролидин). Этот метод позволяет полностью исключить процесс гидролиза полученных эфиров.

Практическая ценность. Разработаны и в Институте прикладной химии "АРИАК" внедрены в производство безотходные технологии получения N-метилморфолина и N-метилморфолин N-оксида (моногидрата).

Разработана технология синтеза 4-винилморфолина из ацетилена при атмосферном давлении, что позволяет исключить применение высоких температур и давления.

Предложен новый метод синтеза морфолино-, пиперидино- и пирролидинобугановых кислот. На основе N-морфолинобугановой кислоты и хитозана (низкой, средней и высокой молекулярной массы) получены водорастворимые пленки, обладающие умеренной антимоноаминоксидазной активностью.

Разработан удобный метод прямого алкилирования циклических аминов (морфолин, пиперидин, пирролидин) галогеналканами (пропаргилбромид, аллилбромид, аллилхлорид и метилаллилхлорид) в системе NMMO/H₂O.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 11-и статьях и 1-ом тезис докладов конференций.

Апробация работы. Некоторые результаты диссертационного исследования доложены на 2nd International conference of Young Chemists "Chemistry Today ICTS-2012", Tbilisi, 2012.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 104-х страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, литературы (187 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 7 таблиц и 12 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

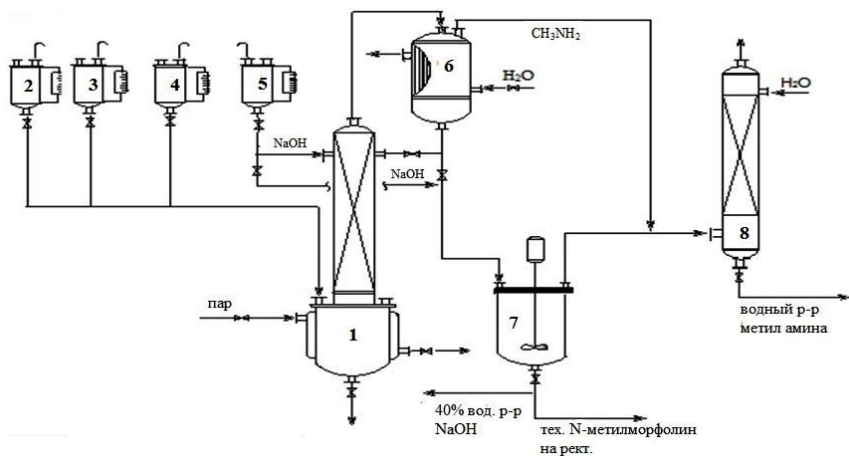
Одной из актуальных задач современной органической химии является синтез биологически активных N-замещенных циклических аминов, а также внедрение экологически чистых промышленных процессов.

1. Создание безотходной технологии получения N-метилморфолина

Одной из целей диссертационной работы является синтез и разработка безотходной технологии получения N-метилморфолина – основного исходного продукта для синтеза N-метилморфолин N-оксида.

Из известных методов синтеза N-метилморфолина мы выбрали и модифицировали способ прямого синтеза N-метилморфолина из метиламина (**1**) и 2,2'-дихлордиэтилового эфира (**2**).

С целью упрощения процесса, синтез проводился в разбавленном водном растворе метиламина при 90-95 °С в присутствии едкого натра при одновременном

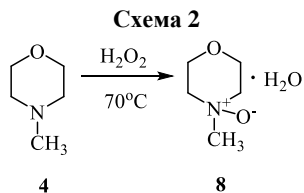


- 1 – реактор; 2 – мерник воды; 3 – мерник 2,2'-дихлордиэтилового эфира;
 4 – мерник метиламина; 5 – мерник 40%-ного водного раствора NaOH;
 6 – конденсатор; 7 – сепаратор; 8 – скруббер метиламина.

Рис. 1. Технологическая схема процесса синтеза N-метилморфолина.

2. Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин N-оксида (моногидрата)

Дальнейшие исследования были направлены на решение еще одной важной проблемы – разработки безотходной технологии получения N-метилморфолин N-оксида (NMMO) (**8**), который является сильным полярным органическим растворителем для древесной целлюлозы. Несомненно, разработка технологии получения NMMO (моногидрата) является актуальной задачей химической промышленности. Первая стадия процесса, которая заключается в окислении N-метилморфолина перекисью водорода при температуре 70 °С в течение 2-6 ч, осуществлялась по известной методике (схема 2).



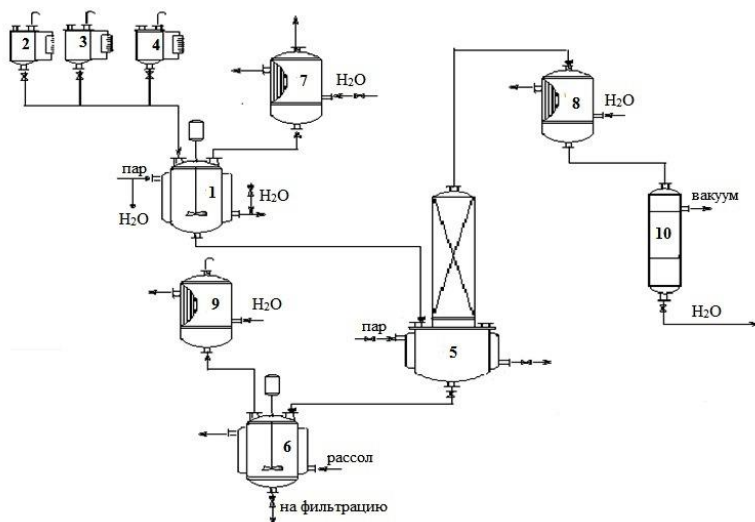
Вторая стадия процесса – обезвоживание продукта **8** с использованием в качестве азеотропа смеси бензол/вода, несовершенна и требует дальнейшей доработки. В результате осуществления этого процесса не обеспечивается получение кристаллической формы NMMO, т.е. NMMO (моногидрат) не имеет товарного вида.

Нами же обезвоживание конечного продукта осуществлялось отгонкой воды под вакуумом (30 мм рт.ст.) при температуре 85-90 °С. После прекращения отгонки

воды горячий продукт NMMO из нижней части реактора сливается в ацетон и получается белая кристаллическая форма NMMO (моногидрат), которая направляется на фильтрацию и сушку.

Выход моногидрата **8** составляет 70–80 % (т.пл. 74–76 °С). Обратный ацетон после регенерации можно снова использовать в процессе выделения NMMO (технологическая схема получения NMMO (моногидрата) **(8)** приведена на рис. 2).

Описание технологической схемы. В реактор №1 из мерника №2 подается N-метилморфолин (**4**). После подачи N-метилморфолина (**4**) реактор нагревают. Когда температура в реакторе достигает 70 °С, нагрев прекращают и начинают подачу из мерника №3 34 %-ной перекиси водорода с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 73 °С. Температуру в реакторе можно также регулировать, одновременно подавая в рубашку реактора холодную воду. После подачи рассчитанного количества перекиси водорода в течение 2-3 ч, продолжают перемешивания еще 3-4 ч при 70 °С. Охлаждают, проверяют полноту превращения H₂O₂ (проба с KI) и 2 раза промывают ацетоном. Маслообразный продукт из нижней части реактора №1 отделяют и направляют в колонку №5 для отгонки воды под вакуумом. После прекращения перегонки воды маслообразный продукт при 80-90 °С выливают в позицию №6, наполненную ацетоном.



- 1 – реактор; 2 – мерник морфолина; 3 – мерник H₂O₂; 4 – мерник ацетона;
5 – ректификационная колонка; 6 – осадитель NMMO; 7, 8, 9 – конденсаторы;
10 – промежуточный сосуд.

Рис. 2. Технологическая схема процесса синтеза N-метилморфолин N-оксида (моногидрата).

Образовавшиеся белые кристаллы NMMO (**8**) направляют на фильтрацию и сушку (при 50 °С) под вакуумом и получают NMMO (**8**) (70-80 %) с температурой плавления 74-76 °С. Обратный ацетон и воду после регенерации можно снова ис-

пользовать в процессе. Предлагаемая технологическая схема по синтезу NMMO (моногидрата) (8) внедрена в Институте прикладной химии Армении ("АРИАК").

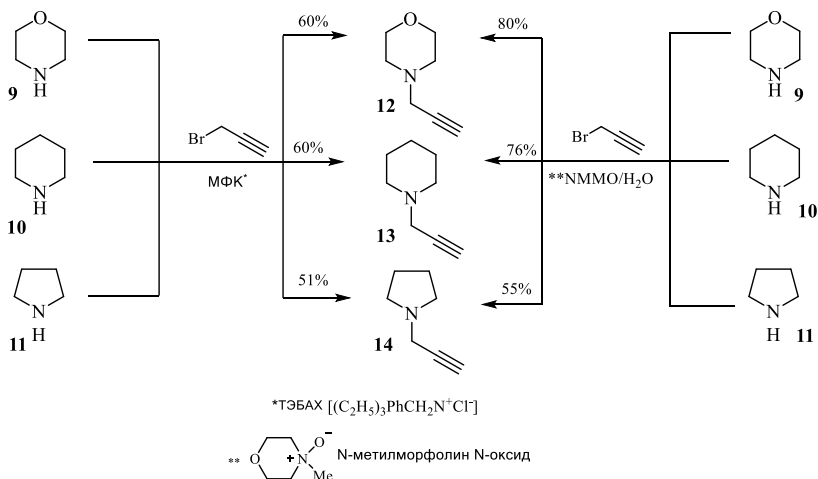
3. N-Метилморфолин N-оксид – вода (NMMO/H₂O) как новая среда для проведения нуклеофильных и электрофильных реакций

3.1. Алкилирование вторичных аминов (морфолина, пиперидина, пирролидина) в водно-щелочной среде в условиях МФК и в системе NMMO/H₂O

Ранее Агтаряном и сотрудниками на примере азолов галогеналканами предложена новая среда – 50 % водный раствор N-оксида N-метилморфолина (NMMO/H₂O).

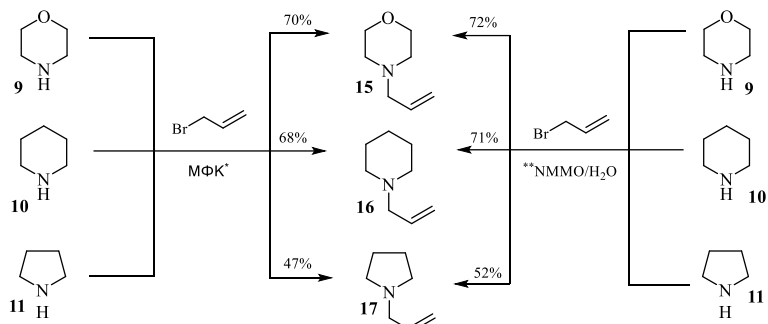
Исходя из этого нами разработан удобный метод прямого алкилирования соединений **9-11** галогеналканами – BrCH₂C≡CH, BrCH₂CH=CH₂, ClCH₂CH=CH₂, ClCH₂CMe=CH₂ в системе NMMO/H₂O. Предложенная система NMMO/H₂O обладает некоторыми преимуществами по сравнению с методом МФК. Процесс алкилирования вторичных аминов **9-11** был проведен при температуре 60 °С, соотношение субстрат:реагент во всех случаях составило – 1:1.2 (схема 3).

Схема 3



При взаимодействии вторичных аминов **9-11** с пропаргилбромидом в условиях МФК выходы алкилированных продуктов **12, 13** и **14** составили 60, 60 и 51% соответственно. В отличие от этого алкилирование соединений **9-11** в системе NMMO/H₂O привело к образованию соединений **12, 13** и **14** с более высокими выходами (80, 76 и 55 % соответственно). Результаты алкилирования соединений **9-11** аллилбромидом показали, что в системе NMMO/H₂O выходы конечных продуктов **15-17** выше, чем соответствующие выходы в системе МФК (схема 4).

Схема 4

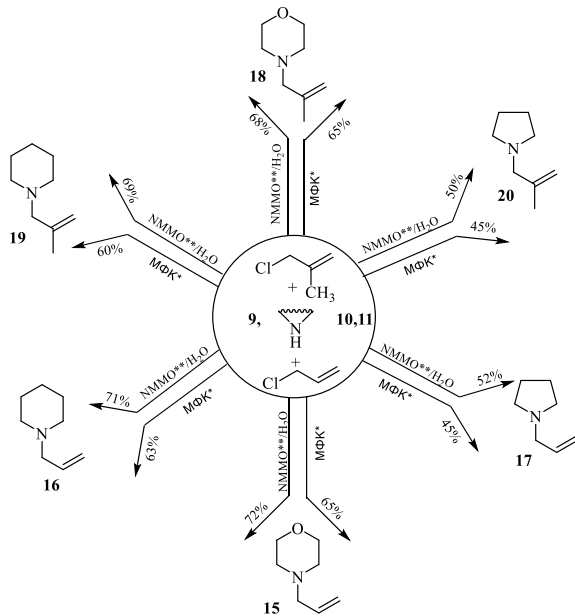


*ТЭБАХ $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Cl}^-]$

** CN1CCO1 N-метилморфолин N-оксид

Далее нами изучено алкилирование соединений **9-11** в условиях МФК и NMMO/H₂O аллилхлоридом и метилаллилхлоридом (схема 5).

Схема 5



C1CCNCC1 (9), C1CCNCC1 (10), C1CCN1 (11)

* ТЭБАХ

** CN1CCO1 N-метилморфолин N-оксид

Как видно из схемы 5 в пределах допустимой ошибки эксперимента выходы реакции аллилхлорида с соединениями **9-11** в системе NMMO/H₂O практически совпадают с аналогичными результатами для метилхлорида. Примерно одинаковые результаты были получены и при алкилировании соединений **9-11** аллил- и метилхлоридами в условиях МФК (схема 5).

Таким образом, вторичные амины, в частности, морфолин (**9**), пиперидин (**10**) и пирролидин (**11**), можно успешно алкилировать в системе NMMO/H₂O, а выходы конечных продуктов **12-20** не уступают выходам продуктов, полученных по методу МФК, а в некоторых случаях даже превосходят.

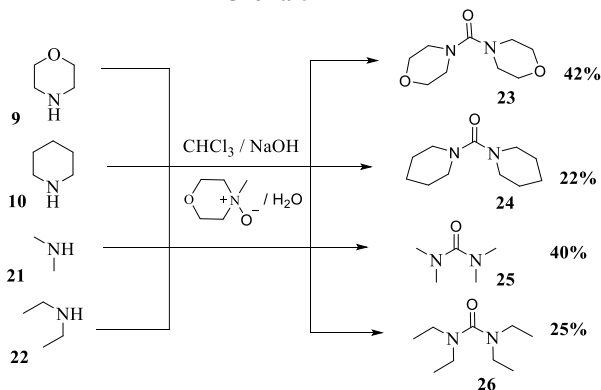
3.2. Реакции вторичных аминов с дихлоркарбеном, генерируемым в водно-щелочной среде в присутствии NMMO

Как уже было отмечено морфолин (**9**) и, особенно, его производные – N-формилморфолин, N-ацетилморфолин, благодаря высокой растворяющей способности, находят широкое применение для выделения ароматических углеводов и в качестве растворителей природных полимеров. В связи с этим нами впервые исследована возможность формилирования вторичных аминов (**9, 10, 21, 22**) в системе NMMO/H₂O. Нужно отметить, что выделить формильные производные аминов **9, 10, 21, 22** в указанной системе нам не удалось.

Ранее был исследован процесс взаимодействия ряда вторичных аминов с дихлоркарбеном в условиях МФК. Было показано, что в двухфазной системе CHCl₃/50 % водный раствор NaOH в присутствии ТЭБАХ в качестве катализатора, вторичные амины превращаются в N,N-дизамещенные формамиды.

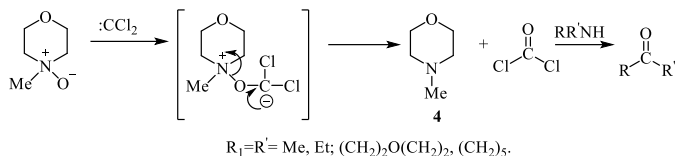
В отличие от МФК, дихлоркарбен, генерированный в водном растворе NMMO в системе CHCl₃/NaOH реагирует с NMMO, образуя фосген, который в дальнейшем реагирует со вторичными аминами **9, 10, 21, 22**, приводя к образованию полиалкилмочевин **23-26** с выходами 22-42 % (схема 6).

Схема 6



Предположительная схема образования фосгена *in situ* включает промежуточное образование дихлоркарбена, который в дальнейшем присоединяется к атому кислорода N-оксида и через промежуточный цвиттер-ионный аддукт превращается в фосген, который в дальнейшем реагирует с аминами с образованием полиалкилмочевин (схема 7).

Схема 7



Невысокие выходы полимочевин в системе NMMO/H₂O побудили нас далее рассматривать возможность применения межфазного катализа в системе NMMO/H₂O при внедрении дихлоркарбена по связям NH вторичных аминов. Известно, что генерирование дихлоркарбена протекает в присутствии солей аммония с образованием растворимой в хлороформе ионной пары R₄N⁺Cl⁻CCl₃, являющейся предшественником дихлоркарбена. На наш взгляд, это в большей степени способствует образованию полимочевин в системе NMMO/H₂O и повышению их выходов.

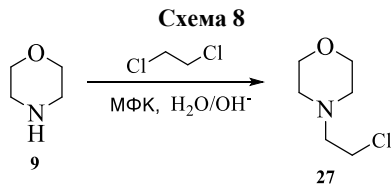
При применении МФК в системе NMMO/H₂O с целью формилирования аминов **9**, **10**, мы столкнулись с двумя конкурирующими реакциями: взаимодействием аминов с дихлоркарбеном и взаимодействием последнего с NMMO. Исходя из вышеизложенного, процесс N-формилирования вторичных аминов **9**, **10** нами был исследован хромато-масс-спектральным методом. Было выявлено, что при формилировании вторичных аминов хлороформом в водном растворе NMMO в условиях МФК образуются исключительно полимочевины **23**, **24** с выходами 65, 45 % соответственно.

4. Подходы к синтезу N-винилморфолина

4.1. Алкилирование морфолина 1,2-дихлорэтаном в условиях МФК и изучение процесса дегидрохлорирования полученного продукта в спиртовых растворах щелочи

Синтез и свойства N-замещенных циклических аминов хорошо изучены в органическом синтезе, однако их винильные производные изучены недостаточно. Поэтому в рамках настоящей диссертационной работы мы попытались по возможности заполнить этот пробел.

Реакция алкилирования морфолина (**9**) дихлорэтаном нами изучена в условиях МФК (схема 8).



Как показали наши исследования, ход указанной реакции зависит от последовательности добавления реагентов. Так, в условиях алкилирования морфолина (**9**) 1,2-дихлорэтаном при мольном соотношении реагентов 1:10 с их одновременным добавлением, реакция гладко приводит к образованию 1,2-бисморфолиноэтана с выходом 70%.

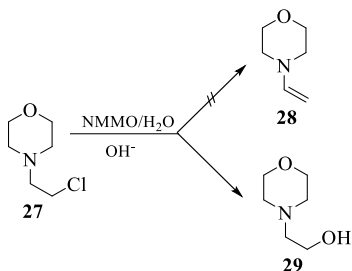
Нужно отметить, что в этих условиях в реакционной смеси полностью отсутствует продукт моноалкилирования морфолина – 4-(2'-хлорэтил)морфолин (**27**).

Интересно, что при тех же соотношениях реагентов, но при медленном добавлении морфолина (в течение нескольких часов), нам удалось выделить 4-(2'-хлорэтил)морфолин (**27**) с 30 %-ным выходом, наряду с 1,2-бисморфолиноэтаном (выход 22 %).

Таким образом в водно-щелочной среде в присутствии ТЭБАХ при одновременном добавлении реагентов продуктом реакции является 1,2-бисморфолиноэтан (**29**). При медленном добавлении морфолина к реакционной смеси в тех же условиях образуется смесь продуктов моно- и бисалкилирования.

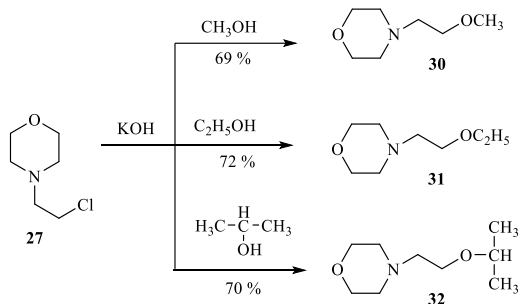
Исследования дегидрохлорирования 4-(2'-хлорэтил)морфолина (**27**) в системе NMMO/H₂O в присутствии гидроксида калия показали, что вместо ожидаемого 4-винилморфолина (**28**) образуется 4-(2'-гидроксиэтил)морфолин (**29**) (схема 9).

Схема 9



Одним из методов получения N-виниламинов является дегидрохлорирование хлорэтиламинов в спиртовых растворах KOH. С целью синтеза 4-винилморфолина (**28**) из 4-(2'-хлорэтил)морфолина (**27**) последний был вовлечен в реакцию со спиртовыми растворами едкого кали (схема 10).

Схема 10



Однако, вместо ожидаемого 4-винилморфолина (**28**) были получены алкоксиметил-, этил-, изопропилморфолины **30-32** с высокими выходами.

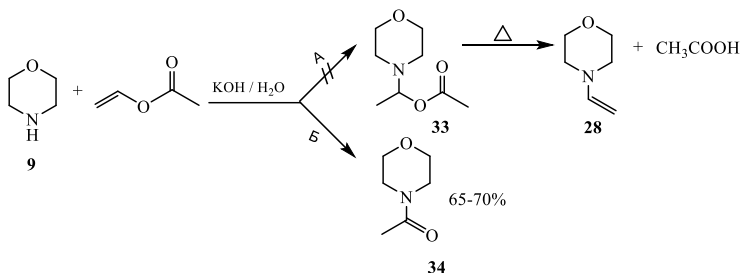
4.2. Нуклеофильное присоединение вторичных аминов к винилацетату

Присоединение соединений, содержащих NH группу к сложным виниловым эфирам с последующим пиролизом образующихся аддуктов, представляет интерес как один из методов получения N-винильных производных аминов.

С целью синтеза 4-винилморфолина (**28**) нами была предпринята попытка присоединения морфолина (**9**) к винилацетату (ВА) в водно-ацетоновой среде в присут-

ствии едкого кали в качестве катализатора. Оказалось, что морфолин (**9**) в этих условиях при температуре 20-25 °С очень легко вступает в реакцию с ВА (схема 11).

Схема 11



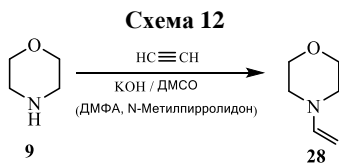
Спектральные исследования (ИК, ЯМР ¹H) полученного продукта показали, что указанная реакция протекает по пути **Б** с образованием соответствующего 4-ацетилморфолина (**34**).

Продукт **33**, который должен образоваться по пути **А**, т.е. присоединением морфолина (**9**) к α -углеводородному атому винильной группы ВА, не обнаружен. Следует отметить, что даже в отсутствие основания с выходом 65-70 % получается 4-ацетилморфолин (**34**), то есть основность морфолина (**9**) (рКа = 8.3) достаточна для инициирования этой реакции.

Проведено также винилирование морфолина (**9**) в присутствии ацетата ртути, поскольку известно, что Hg(OAc)₂ в присутствии сильных кислот катализирует реакцию винилового обмена между винилацетатом и NH-производными гетероциклических соединений. Показано, что применение системы морфолин/Hg(OAc)₂/ВА приводит к преимущественному образованию 4-ацетилморфолина (**34**) с выходом 63 %.

4.3. Синтез 4-винилморфолина на базе ацетилен

С целью упрощения процесса синтеза 4-винилморфолина (**28**), нами был разработан способ винилирования морфолина (**9**) ацетиленом при атмосферном давлении (схема 12).

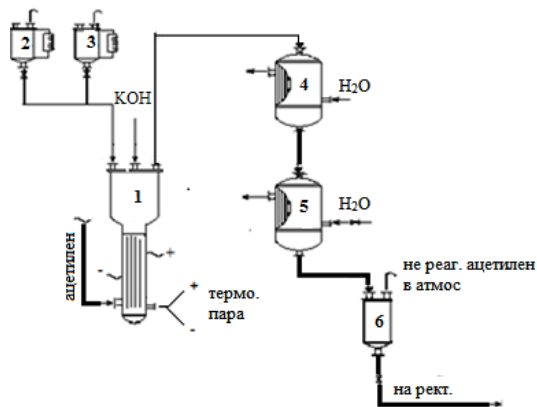


Разработанный нами способ включает взаимодействие морфолина (**9**) с ацетиленом в растворе ДМФА, N-метилпирролидона (N-МП) или диметилсульфоксида (ДМСО) в присутствии едкого кали в установке непрерывного действия. Из вышеуказанных растворителей нами был выбран ДМСО, так как при этом облегчается извлечение из него 4-винилморфолина (**28**). При поиске наиболее оптимальных условий для проведения реакции было исследовано влияние количества катализатора, необходимого для винилирования. Выяснилось, что оптимальное количество катализатора для этого процесса – 15 %. Нужно отметить, что наиболее активным катализатором является KOH, при использовании которого выход 4-винилморфолина (**28**) в два раза выше, чем при NaOH.

Нами выяснено также, что при взаимодействии ацетилен с морфолином (9) в присутствии КОН важную роль играет также скорость подачи ацетилен. Так, при скорости подачи ацетилен больше 350 л/л·кат·раст·ч количество конденсата хоть и увеличивается, но выход 4-винилморфолина (28) уменьшается, т.к. количества уноса растворителя и морфолина искусственно увеличиваются. Найдено, что скорость подачи ацетилен необходимо поддерживать не более 350 л/л·кат·раст·ч при температуре 110–120 °С.

Таким образом, исходя из экспериментальных данных найдены оптимальные условия синтеза 4-винилморфолина (28) – температура 100-120 °С, концентрация едкого кали 8-15 % (в расчете на морфолин), скорость ацетиленового потока 350 л/л кат·раствора в ч, выход 4-винилморфолина (28) – 35 %.

Технологическая схема синтеза 4-винилморфолина (28) приведена на рис. 3.



1 – реактор; 2 – мерник морфолина; 3 – мерник диметилсульфоксида; 4, 5 – конденсаторы; 6 – сборник сырья.

Рис. 3. Технологическая схема синтеза 4-винилморфолина (28).

Описание технологической схемы (рис. 3). В нижнюю часть реактора №1 загружают морфолин (9) из мерника №2 и ДМСО из мерника №3, содержащего 8-15% едкого кали (считая на морфолин). Смесь нагревают до 100-125 °С и пропускают через него ацетилен со скоростью 350 л/л·кат·раствора·ч. В ходе реакции уходящие пары (непрореагировавшие морфолин (9), 4-винилморфолин (28) и следы ДМСО) с избытком ацетиленового потока поступают на конденсацию через конденсаторы №4 и №5. Конденсат стекает в сборник сырья №6, а неконденсированные газы, в основном ацетилен, выбрасываются в атмосферу.

5. Присоединение морфолина, пиперидина и пирролидина к α,β -непредельным кислотам по аза-реакции Михаэля и использование их как модификаторов хитозана. Изучение биологической активности полученных хитозановых солей

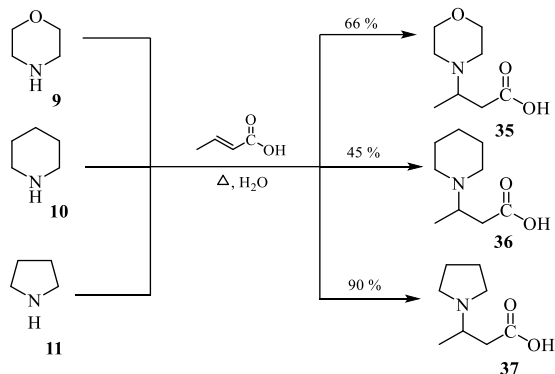
5.1. Присоединение циклических аминов к α,β -непредельным кислотам по аза-реакции Михаэля

Реакция аза-Михаэля является важной реакцией в органической химии, особенно для синтеза функционально замещенных гетероциклов. Учитывая, что присо-

единение аминов к сопряженным системам легко протекает в водной среде, мы провели реакцию морфолина (**9**), пиперидина (**10**) и пирролидина (**11**) с кротоновой кислотой в воде (схема 13).

Показано, что циклические амины **9-11** легко присоединяются к кротоновой кислоте в воде, при этом выходы продуктов **35-37** составляют 45–90 %. Нужно отметить, что указанная реакция (например с морфолином) в воде протекает намного быстрее (2-3 ч), чем в ТГФ, CHCl_3 и бензоле (10-15 ч) и с низкими выходами (15-30 %).

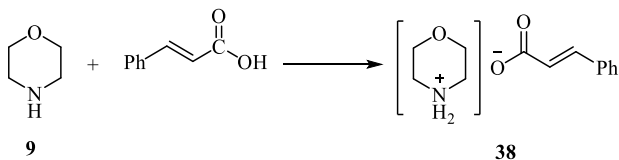
Схема 13



Так как взаимодействие вышеуказанных аминов с кротоновой кислотой легче протекает в воде, нами исследована также реакция аза-Михаэля с малеиновой и фумаровой кислотами. Выяснилось, что амины **9-11** в воде легко реагируют с указанными кислотами, приводя к образованию соответствующих аминоянтарных кислот.

В отличие от реакций с вышеприведенными α,β -непредельными кислотами, взаимодействие морфолина с коричной кислотой не приводит ни к одному из двух возможных аза-аддуктов Михаэля. В этом случае с количественным выходом получается соль **38**. По-видимому, такой ход реакции обусловлен стерическими препятствиями в связи с наличием фенильной группы (схема 14).

Схема 14

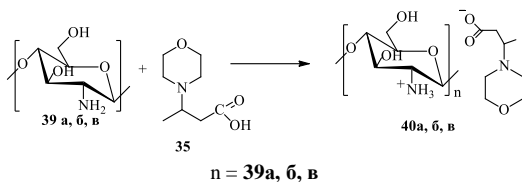


5.2. Модификация хитозанов 3-морфолинбутановой кислотой и изучение антимоноаминоксидазной активности полученных хитозановых солей

Известно, что хитозан легко модифицируется органическими кислотами и полученные хитозановые соли часто проявляют более высокую биологическую активность, чем сам хитозан. Так как и хитозан, и 3-аминобутановые кислоты обладают широким спектром биологической активности, нами была поставлена цель получения на их основе новых четвертичных амониевых солей хитозанов и изучение их антимоноаминоксидазной активности.

Для получения модификации хитозанов были взяты водные растворы 3-морфолинобутановой кислоты (**35**) и хитозана (**39а, 39б, 39в**) в молярных соотношениях 1:1.2. Карбоновую кислоту растворяли в воде при 60 °С и при перемешивании порциями добавляли хитозаны. Полученные хитозановые соли (**40а, 40б, 40в**) высушивали при комнатной температуре. После сушки получили хитозановые пленки. Реакция между хитозаном (**39а, 39б, 39в**) и 3-морфолинобутановой кислотой (**35**) приведена ниже (схема 15):

Схема 15



39а – низкомолекулярная хитозановая соль; **39б** – среднемолекулярная хитозановая соль; **39в** – высокомолекулярная хитозановая соль

В опытах *in vitro* изучено влияние исходных хитозанов (**39а, 39б, 39в**) и исходной 3-морфолинобутановой кислоты (**35**) и хитозановых солей (**40а, 40б, 40в**) на активность моноаминоксидазы (МАО) бычьего мозга. Эксперименты проводились в лаборатории "Патогистологии и фармакологии" Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения (**40а, 40б, 40в**) обладают умеренной антимоноаминоксидазной активностью по сравнению с исходными веществами, что характерно для антидепрессантов – ингибиторов МАО.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые подходы к синтезу N-замещенных циклических аминов. В частности:

а. разработан безотходный технологический процесс получения N-метилморфолина и на основе этого процесса разработан безотходный технологический процесс получения N-метилморфолин N-оксида;

б. в Институте прикладной химии "АРИАК" организованы производства получения N-метилморфолина и N-метилморфолин N-оксида;

в. вторичные амины (морфолин, пиперидин, пирролидин) успешно алкилируются галогеналканами в системе NMMO/H₂O.

2. При формилировании циклических (алифатических) аминов в системе NMMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия (в отличие от МФК) вторичные амины превращаются в полиалкилмочевины.

3. Показано, что в спиртовых растворах гидроксида калия в процессе дегидрохлорирования 4-(2'-хлорэтил)морфолина доминирующим является нуклеофильное замещение атома хлора спиртовым остатком, а процесс дегидрохлорирования в системе NMMO/H₂O сопровождается гидролизом хлорэтилморфолина.

4. Установлено, что 4-винилморфолин можно синтезировать прямым винилированием морфолина ацетиленом при атмосферном давлении.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях

1. Маркосян А.Дж., Багдасарян Г.А., Оганесян Г.П., Аттарян А.О., Асратян Г.В. *Алкилирование морфолина 1,2-дихлорэтаном в условиях межфазного катализа*. ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 2, с. 347-348. (<https://doi.org/10.1134/S1070363212020302>)
2. Маркосян А.Дж., Багдасарян Г.А., Оганесян Г.П., Аттарян О.С., Асратян Г.В. *Создание безотходной технологии получения N-метилморфолина*. ЖПХ, 2013, т. 86, вып. 6, с. 902–905. (<https://doi.org/10.1134/S1070427213060104>)
3. Хачатрян А.Н., Багдасарян Г.А., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Данагулян Г.Г. *Присоединение циклических аминов к α,β -непредельным кислотам по аза-реакции Михаэля*. ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 8, с. 1384-1186. (<https://doi.org/10.1134/S1070363216080302>)
4. Багдасарян Г.А. *Поведение 4-(2'-хлорэтил)морфолина в спиртовых растворах едкого кали*. Хим. ж. Арм., 2016, т. 69, № 4, с. 534-538.
5. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Маркосян А.Дж., Айоцян С.С., Аттарян О.С. *Разработка безотходной технологии получения N-метилморфолин-N-оксида (моногидрата)*. Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, № 1-2, с. 276-280.
6. Багдасарян Г.А., Закарян Г.Б., Маркосян А.Дж., Айоцян С.С., Бадалян К.С., Асратян А.Г., Болян Л.А., Аттарян О.С. *Исследования в области технологически моделируемых реакций N-замещенных циклических аминов*. Сб. Трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". Ереван, НАН РА 2017, вып. 3, с. 13–30.
7. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Маркосян А.Дж., Бадалян К.С., Аттарян О.С. *Синтез 4-винилморфолина на базе ацетилена*. ЖПХ, 2018, т. 91, вып. 2, с. 298-302. (<https://doi.org/10.1134/S1070427218020271>)
8. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Айоцян С.С., Аттарян О.С. *Реакции вторичных аминов с дихлоркарбеном, генерируемым в водно-щелочной среде в присутствии N-оксида N-метилморфолина*. ЖОрХ, 2018, т. 54, вып. 6, с. 951-952. (<https://doi.org/10.1134/S1070428018060258>)
9. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Сукоян А.А., Мкртчян Д.А., Сукиасян Р.С., Гаспарян Г.В., Аттарян О.С. *Антимоноаминоксидная активность хитозановых пленок, модифицированных 3-морфолинобутановой кислотой*. Фарма, 2018, № 16, с. 40-43.
10. Бадалян К.С., Сукоян А.А., Багдасарян Г.А., Асратян А.Г., Бичахчян Л.А., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. *Алкилирование вторичных аминов (морфолина, пиперидина, пирролидина) в водно-щелочной среде в условиях МФК и в системе NMMO/H₂O*. Хим. ж. Армении, 2020, т. 73, № 2-3, с. 223-233.
11. Асратян А.Г., Багдасарян Г.А., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. *Изучение реакции морфолина и пиперидина с дихлоркарбеном, генерируемой в водно-щелочной среде в системе МФК/NMMO*. Хим. ж. Армении, 2020, т. 73, № 2-3, с. 274-277.
12. Baghdasaryan G.A. *The behavior of 4-(2-chloroethyl)morpholine in the alcoholic solutions of alkalis*. 2nd International Conference of Young Scientists "Chemistry Today-2012", Tbilisi, Georgia, 2012, p. 50.

ԳԱՅԱՆԵ ԱՐՄԵՆԻ ԲԱՂՂԱՍԱՐՑԱՆ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՑԻՎԼԻԿ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ՏԵՆՆՈԼՈԳԻԱՊԵՏ ՍՈՂԵԼԱՎՈՐՎՈՂ ՌԵԱԿՑԻՎՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

ԱՍՓՈՓԱԳԻՐ

Մշակվել է N-մեթիլմորֆոլինի ստացման անթափոն տեխնոլոգիա: Պրոցեսն իրականացվել է մեթիլամինի նոսր ջրային լուծույթում՝ փոխազդեցության մեջ դրվելով 2,2'-դիքլորդիլեթիլ եթերի հետ:

Ռեակցիայի ընթացքում առաջացած N-մեթիլմորֆոլինի ջրային լուծույթը ռեակցիոն միջավայրից հեռացվել է ազեոտրոպ թորման միջոցով: N-Մեթիլմորֆոլինի ելքը կազմել է 75-80 %: Պրոցեսի ընթացքում առաջացած մեթիլամինի հիդրոքլորիդը չեզոքացվել է և, խառնվելով ռեակտորից հեռացող ավելցուկ մեթիլամինի հետ, ենթարկվել աբսորբցիայի, որից հետո նորից վերադարձվել է պրոցես:

Իրականացվել է N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի սինթեզը և մշակվել տեխնոլոգիական սխեման: Առաջին փուլը N-մեթիլմորֆոլինի օքսիդացումն է ջրածնի պերօքսիդով 70 °C-ում: Երկրորդ փուլում ստացված յուղանման արգասիքը ջրազրկվել է վակուումի տակ 85-90 °C-ում և 70-80 % ելքով ստացվել է N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ:

N-մեթիլմորֆոլինի և N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդի (մոնոհիդրատ) ստացման տեխնոլոգիական պրոցեսները ներդրվել են «ԱՐԻԱԿ» Կիրառական քիմիայի ինստիտուտում:

Ուսումնասիրվել է երկրորդային ամինների (մորֆոլին, պիպերիդին, պիրոլիդին) ալկիլացումը հալոգենալկաններով (ալիլ- և պրոպարգիլբրոմիդ, ալիլ- և մեթալիլքլորիդ), ինչպես միջֆազային կատալիզի (ՄՖԿ) պայմաններում, այնպես էլ NMMO/H₂O համակարգում: Ցույց է տրվել, որ ՄՖԿ պայմաններում վերջանյութերի ելքերը (45-70 %) զիջում են NMMO/H₂O համակարգում ստացված ելքերին (50-80 %):

Իրականացվել է 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինի սինթեզը մորֆոլինի ալկիլացմամբ 1,2-դիքլորէթանով, հեղուկ-հեղուկ համակարգում, որպես կատալիզատոր կիրառելով արիլէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդը: Պարզվել է, որ ռեակցիայի ընթացքը կախված է էլանյութերի ավելացման հաջորդականությունից: Այսպես, էլանյութերի միաժամանակյա ավելացման դեպքում, մորֆոլինը հեշտությամբ փոխազդում է 1,2-դիքլորէթանի հետ առաջացնելով 1,2-բիամորֆոլինտէթան (ելքը 70 %): Երբ մորֆոլինը տրվում է շատ դանդաղ (մի քանի ժամվա ընթացքում), ռեակցիայի վերջանյութեր են հանդիսանում 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինը (ելքը 30 %) և 1,2-բիամորֆոլինտէթան (ելքը՝ 22 %):

4-Վինիլմորֆոլինի ստանալու նպատակով ուսումնասիրվել է.

• 4-(2'-Քլորէթիլ)մորֆոլինի վարքը հիմքի սպիրտային լուծույթներում: Պարզվել է, որ անկախ սպիրտի բնույթից (մեթիլ, էթիլ, իզոպրոպիլ) ռեակցիայի

արգասիք են հանդիսանում ալկոքսի (մեթիլ, էթիլ, իզոպրոպիլ) մորֆոլինները: Ցույց է տրվել, որ երրորդային բուրբիլ սպիրտում 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինի դեհիդրոքլորացմամբ նույնպես 4-վինիլմորֆոլին չի առաջանում: Այս դեպքում ելանյութը հիդրոլիզվում է և *in situ* ենթարկվում ալկիլացման 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինով՝ առաջացնելով 4,4'-[օքսիբիս(էթան-2,1-դիիլ)]դիմորֆոլին: 4-(2'-քլորէթիլ)մորֆոլինի դեհիդրոքլորացումը NMMO/H₂O համակարգում իրականացնելիս 4-վինիլմորֆոլինի փոխարեն ստացվում է 4-(2'-հիդրօքսիէթիլ)մորֆոլին:

- Մորֆոլինի վարքը վինիլացետատի հետ, ջուր/ացետոն համակարգում, հիմքի ներկայությամբ: Այս դեպքում սպասվում էր, որ ռեակցիան կընթանա 1-(2-ացետօքսիէթիլ)մորֆոլինի առաջացմամբ, որի պիրոլիզոլ պետք է ստացվեր 4-վինիլմորֆոլին: Պարզվել է, որ 20-25 °C մորֆոլինը հեշտությամբ փոխազդում է վինիլացետատի հետ՝ առաջացնելով 4-ացետիլմորֆոլին:

- Մորֆոլինի և ացետիլենի փոխազդեցությունը ապրոտոնային լուծիչներում (դիմեթիլֆորմամիդ, դիմեթիլպիրոլիդոն, դիմեթիլլուլօքսիդ) հիմնային կատալիզատորների ներկայությամբ: Պարզվել է, որ մորֆոլինը փոխազդում է ացետիլենի հետ 100-120 °C, առաջացնելով նպատակային 4-վինիլմորֆոլին: Մորֆոլինի վինիլացումն իրականացվել է մթնոլորտային ճնշման տակ անընդհատ գործող ռեակտորում:

Հաշվի առնելով գրական տվյալները, այն է՝ առաջնային ամինները ջրային միջավայրում ավելի հեշտ են միանում ակտիվացված կրկնակի կապին, ուստի մորֆոլինի, պիպերիդինի և պիրոլիդինի փոխազդեցությունը կրոտոնաթթվի հետ իրականացվել է ջրային միջավայրում: Ստացված արգասիքների ելքերը կազմել են 45-90 %: Օրգանական լուծիչներում (SZՖ, քլորոֆորմ, բենզոլ) ելքերը ավելի ցածր են եղել (15-30 %), ինչը վկայում է ջրում ազա-Միքայելի ռեակցիայի ավելի հեշտ ընթանալու մասին:

Ուսումնասիրվել է նաև մորֆոլինի փոխազդեցությունը դարչնաթթվի հետ: Պարզվել է, որ այս դեպքում, հակառակ սպասվածի ստացվել է վերջինիս չորրորդային աղը: Ամենայն հավանականությամբ դա պայմանավորված է կրկնակի կապի պասիվացմամբ, որի պատճառը ֆենիլ խումբն է:

3-Մորֆոլինոբութանաթթվի կիրառմամբ ստացվել են մոդիֆիկացված խիտոզանային աղեր և ուսումնասիրվել է վերջիններիս չոր թաղանթների մոնոամֆինօքսիդազային ակտիվությունը:

Հաստատվել է, որ 3-մորֆոլինոբութանաթթվով մոդիֆիկացված խիտոզանային աղերը օժտված են թույլ արտահայտված հակամամֆինօքսիդազային ակտիվությամբ, որը բնորոշ է հակադեպրեսանտներին՝ մոնոամֆինօքսիդազային ինհիբիտորներին:

BAGHDASARYAN GAYANE ARMEN

RESEARCH ON TECHNOLOGICALLY MODELATED REACTIONS OF N- SUBSTITUTED CYCLIC AMINES

SUMMARY

A waste-free technology for N-methylmorpholine synthesis has been developed. The process was carried out in a dilute aqueous solution of methylamine, which was reacted with 2,2'-dichlorodiethyl ether.

The water solution of N-methylmorpholine formed during the reaction was removed from the reaction medium by azeotropic distillation. The yield of N-methylmorpholine is 75-80 %. Methylamine hydrochloride formed during the process is neutralized and was absorbed by the excess methylamine that was removed from the reactor, after which was returned to the process.

The synthesis of N-methylmorpholine N-oxide has been carried out and a technological scheme was developed. The first stage is the oxidation of N-methylmorpholine with hydrogen peroxide at 70 °C. In the next stage, dehydration of the obtained oily product, was carried out under vacuum at 85-90 °C. The yield of N-methylmorpholine N-oxide is 70-80 %.

The technological processes for the production of N-methylmorpholine and N-methylmorpholine N-oxide (monohydrate) are implemented in the Armenian Institute of Applied Chemistry "ARIAC".

The alkylation of secondary amines (morpholine, piperidine, pyrrolidine) with haloalkanes (allyl-, propargylbromide, allyl-, metallyl chloride) under both phase-transfer catalysis and NMMO/H₂O system have been studied. The experiments have shown that in phase-transfer catalysis conditions the yields of the final products are lower (45-70 %) in comparison with the yields in the NMMO/H₂O system (50-80 %).

Synthesis of 4-(2'-chloroethyl)morpholine is performed by alkylation of morpholine with 1,2-dichloroethane in a liquid-liquid system using triethylbenzylammonium chloride as a catalyst. It has been found out that the reaction process depends on the order of the reagent's addition. Thus, when the reagents are added simultaneously, morpholine easily reacts with 1,2-dichloroethane resulting in 1,2-bismorpholinoethane (70 % yield). When morpholine is added slowly (within several hours), the reaction products are 4-(2'-chloroethyl)morpholine (yield 30 %) and 1,2-bismorpholinoethane (yield 22 %):

In order to get 4-vinylmorpholine the following has been studied:

- The behavior of 4-(2'-chloroethyl)morpholine in the alcoholic solutions of alkalis. It turned out that regardless of the nature of the alcohol (methyl, ethyl, isopropyl), the products of the reaction are alkoxy (methyl, ethyl, isopropyl) morpholines. It has been shown that dehydrochlorination of 4-(2'-chloroethyl)morpholine in *tert*-butyl alcohol also does not produce 4-vinylmorpholine. In this case, the starting

material was hydrolyzed and *in situ* alkylated with 4-(2'-chloroethyl)morpholine to produce 4,4'-[oxibis (ethan-2,1-diyl)]dimorpholine. The dehydrochlorination of 4-(2'-chloroethyl)morpholine in the NMMO/H₂O system, instead of 4-vinylmorpholine 4-(2'-hydrohydroxyethyl)morpholine was obtained.

- Behavior of morpholine with vinyl acetate in a water/acetone system in the presence of a base. In this case, the reaction was expected to proceed with the formation of 1-(2-acetoxyethyl)morpholine, the pyrolysis of which would result in 4-vinylmorpholine. It has been found that at 20-25 °C morpholine is readily interact with vinyl acetate to form 4-acetylmorpholine.

- The interaction of morpholine and acetylene in aprotic solvents (dimethylformamide, dimethylpyrrolidone, dimethylsulfoxide) in the presence of the basic catalysts. It has been found that morpholine reacts with acetylene at 100-120 °C to give the target 4-vinylmorpholine. The vinylation of morpholine was carried out in a continuous action reactor under atmospheric pressure.

Based on the data in the literature, the primary amines in the aqueous medium are more easily bound to the activated double bond, therefore the interaction of morpholine, piperidine and pyrrolidine with crotonic acid has been carried out in the aqueous medium. The yield of the final products is 45-90 %. In organic solvents (THF, chloroform, benzene) the yields were lower (15-30 %), which indicates that the aza-Michael reaction in water proceeds easier.

The interaction of morpholine with cinnamic acid has been also studied. It appeared that in this case, contrary to our expectations, the quaternary ammonium salt of the latter was obtained. This is most likely a result of double bond passivation due to the phenyl group.

Modified chitosan salts has been obtained using 3-morpholinobutanoic acid, and the monoaminoxidase activity of the dry membranes of the latter has been studied.

It was confirmed that chitosan salts modified by 3-morpholinobutanoic acid exhibits weak antioxidant activity typical of antidepressants, monoaminoxidase inhibitors.