

# ВІСНИК



## Дніпропетровського університету

Серія: ХІМІЯ

Науковий журнал

№ 3/1

Том 21, Випуск 19

2013

Виходить 2 рази на рік

Заснований у 1993 р.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

акад. Академії наук ВО України, д-р фіз.-мат. наук, проф. **М. В. Поляков** (*голова редакційної ради*); ст. наук. співроб., проф. **В. І. Карплюк** (*заст. голови*); д-р фіз.-мат. наук, проф. **О. О. Кочубей**; д-р хім. наук, проф. **В. Ф. Варгалюк**; чл.-кор. НАПН України, д-р філос. наук, проф. **П. І. Гнатенко**; д-р фіз.-мат. наук, проф. **О. Г. Гоман**; д-р філол. наук, проф. **В. Д. Демченко**; д-р техн. наук, проф. **А. П. Дзюба**; д-р пед. наук, проф. **Л. І. Зеленська**; чл.-кор. НАН України, д-р фіз.-мат. наук, проф. **В. П. Моторний**; чл.-кор. НАПН України, д-р психол. наук, проф. **Е. Л. Носенко**; д-р філос. наук, проф. **В. О. Панфілов**; д-р біол. наук, проф. **О. Є. Пахомов**; д-р іст. наук, проф. **С. І. Світленко**; акад. Академії наук ВО України, д-р фіз.-мат. наук, проф. **В. В. Скалозуб**; д-р філол. наук, проф. **Т. С. Пристайко**; чл.-кор. НАН України, д-р біол. наук, проф. **А. П. Травлєєв**; д-р техн. наук, проф. **Ю. Д. Шептун**.

*Засновник:*

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара  
Друкується за рішенням вченої ради  
Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара  
згідно з планом видань на 2013 рік*

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛУ  
ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

**С. І. Оковитий**, д-р хім. наук, проф.  
**І. М. Тарабара**, канд. хім. наук, доц.

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ (УКРАЇНА):

д-р хім. наук, проф. **В. Ф. Варгалюк**, д-р хім. наук, проф. **Ф. О. Чмиленко**,  
д-р хім. наук, проф. **Л. П. Циганок**, д-р хім. наук, проф., **А. Б. Вишнікін**, д-р хім.  
наук, проф. **О. В. Харченко**, д-р хім. наук, проф. **О. Б. Величенко**

ЗАКОРДОННІ ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:

проф. **Є. Лещинський** (Джексонський державний університет, США); проф. **Л. Горб**  
(Джексонський державний університет, США); проф. **Л. Йє** (університет м. Лунд,  
Швеція); проф. **Ж. А. Торрес** (університет Гранада, Іспанія); проф. **В. Ф. Очков**  
Московський енергетичний інститут, Російська Федерація); проф. **О. М. Панкратов**  
(Саратовський державний університет, Російська Федерація); д-р **О. Ісасв**  
(університет Північної Кароліни, США); д-р **Ю. Паукку** (Мінесотський університет,  
США); д-р **О. Арбузніков** (Берлінський технічний університет, Федеративна  
Республіка Німеччина).

Свідотство про державну реєстрацію друкованого засобу  
масової інформації Серія КВ № 1898 від 17.09.2003 р.

Видавець Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара  
Адреса засновника пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49050, Україна  
тел.: (38056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com  
сайт журналу <http://chemistry.dnu.dp.ua>

ВІСНИК ДНІПРОПЕТРОВСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ.  
СЕРІЯ: ХІМІЯ

(ВЕСТНИК ДНЕПРОПЕТРОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.  
СЕРИЯ: ХИМИЯ)

Научный журнал

---

**№ 3/1**

**Том 21, Выпуск 19**

**2013**

---

Выходит 2 раза в год

Основан в 1993 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

---

акад. Академии наук ВО Украины, д-р физ.-мат. наук, проф. **Н. В. Поляков** (*председатель редакционного совета*); ст. науч. сотр., проф. **В. И. Карплюк** (*зам. председателя*); д-р физ.-мат. наук, проф. **А. А. Кочубей**; д-р физ.-мат. наук, проф. **О. Г. Гоман**; д-р хим. наук, проф. **В. Ф. Варгалоук**; чл.-кор. НАПН Украины, д-р филос. наук, проф. **П. И. Гнатенко**; д-р филол. наук, проф. **В. Д. Демченко**; д-р техн. наук, проф. **А. П. Дзюба**; д-р пед. наук, проф. **Л. И. Зеленская**; чл.-кор. НАН Украины, д-р физ.-мат. наук, проф. **В. П. Моторный**; чл.-кор. НАПН Украины, д-р психол. наук, проф. **Э. Л. Носенко**; акад. Академии наук ВО Украины, д-р физ.-мат. наук, проф. **В. В. Скалозуб**; чл.-кор. НАН Украины, д-р биол. наук, проф. **А. П. Травлеев**; д-р филос. наук, проф. **В. О. Панфилов**; д-р биол. наук, проф. **А. Е. Пахомов**; д-р ист. наук, проф. **С. И. Свитленко**; д-р филол. наук, проф. **Т. С. Пристайко**; д-р техн. наук, проф. **Ю. Д. Шептун**.

---

*Учредитель:*

*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара  
Печатается по решению ученого совета  
Днепропетровского национального университета имени Олеся Гончара  
согласно плана изданий на 2013 год*

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА  
проф.

**С. И. Оковитый**, д-р хим. наук,

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**И. Н. Тарабара**, канд. хим. наук, доц.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ (УКРАИНА):

д-р хим. наук, проф. **В. Ф. Варгалюк**, д-р хим. наук, проф. **Ф. А. Чмиленко**,  
д-р хим. наук, проф. **Л. П. Цыганок**, д-р хим. наук, проф., **А. Б. Вишникин**, д-р  
хим. наук, проф. **А. В. Харченко**, д-р хим. наук, проф. **А. Б. Величенко**

ЗАРУБЕЖНЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

проф. **Е. Лещинский** (Джексонский государственный университет, США); проф.  
**Л. Горб** (Джексонский государственный университет, США); проф. **Л. Йе**  
(университет г. Лунд, Швеция); проф. **Ж. А. Торрес** (университет Гранада,  
Испания); проф. **В. Ф. Очков** (Московский энергетический институт, Российская  
Федерация); проф. **А. Н. Панкратов** (Саратовский государственный университет,  
Российская Федерация); д-р **А. Исаев** (университет Северной Каролины, США); д-р  
**Ю. Паукку** (Миннесотский университет, США); д-р **А. Арбузников**  
(Берлинский технический университет, Федеративная Республика Германии).

Свидетельство о государственной регистрации печатного средства  
массовой информации Серия КВ № 1898 от 17.09.2003 г.

Издатель Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара  
Адрес учредителя пр. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49050, Украина  
тел.: (38056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com  
сайт журнала <http://chemistry.dnu.dp.ua>

VÌSNIK DNÌPROPETROVS'KOGO UNÌVERSITETU.  
SERIÂ HÌMIÂ

(BULLETIN OF DNIPROPETROVSK UNIVERSITY.  
SERIES CHEMISTRY)

Scientific journal

---

**№ 3/1                      Volume 21, Issue, 19                      2013**

---

Published semiannually

Published since 1993

**SUPERVISORY BOARD:**

---

acad. Higher Educ. Acad. Sci. of Ukrainian, doct. phys.-math. sci., prof. **M. V. Polyakov** (*head of the supervisory board*); senior staff scientist, prof. **V. I. Karpluk** (deputy head); doct. phys.-math. sci., prof. **O. O. Kochubey**; doct. phys.-math. sci., prof. **O. G. Goman**; doct. chem. sci., prof. **V. F. Vargalyuk**; cor. mem. of Nat. Acad. Ped. Sci. of Ukraine, doct. philos. sci., prof. **P. I. Gnatenko**; doct. philol. sci., prof. **V. D. Demchenko**; doct. techn. sci., prof. **A. P. Dzyuba**; doct. ped. sci., prof. **L. I. Zelenskaya**; cor. mem. of Nat. Acad. Sci. of Ukraine, doct. phys.-math. sci., prof. **V. P. Motorniy**; corr. memb. of Nat. Acad. Ped. Sci. of Ukraine, doct. psychol. sci., prof. **E. L. Nosenko**; acad. Higher Educ. Acad. Sci. of Ukrainian, doct. phys.-math. sci., prof. **V. V. Skalozub**; cor. mem. of Nat. Acad. Sci. of Ukraine, doct. biol. sci., prof. **A. P. Travleev**; doct. philos. sci., prof. **V. O. Panfilov**; doct. biol. sci., prof. **O. E. Pakhomov**; doct. hist. sci., prof. **S. I. Svitlenko**; doct. philol. sci., prof. **T.S. Pristayko**; doct. techn. sci., prof. **Y. D. Sheptun**.

---

*Founder:*

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University  
Published on the decision of academic council of  
Oles Honchar Dnipropetrovsk National University  
according to publishing plane on 2013 year*

EDITOR-IN-CHIEF                    **S. I. OKOVYTYYY** doctor of chemical science, professor  
EXECUTIVE SECRETARY    **I. N. TARABARA**, PhD in chemistry, docent.

EDITORIAL BOARD MEMBERS (UKRAINE):

doct. chem. sci., prof. **V. F. Vargalyuk**, doct. chem. sci., prof. **F. O. Chmileno**,  
doct. chem. sci., prof. **L. P. Tsiganok**, doct. chem. sci., prof. **A. B. Vishnikin**, doct.  
chem. sci., prof. **O. V. Harchenko**, doct. chem. sci., prof. **O. B. Velichenko**

FOREIGN MEMBERS OF EDITORIAL BOARD:

prof. **J. Leszczynski** (Jackson State University, USA); prof. **L. Gorb** (Jackson State University, USA); prof. **L. Ye** (Lund University, Sweden); prof. **J. A. Torres** (University of Granada, Spain); prof. **V. F. Ochkov** (Moscow Energetical Institut, Russian Federation); prof. **A. N. Pankratov** (Saratov State University, Russian Federation); doct. **O. Isaev** (University of North Carolina, USA); doct. **Y. Paukku** (University of Minnesota, USA); doct. **A. Arbuznikov** (Technical University of Berlin, Federal Republic of Germany).

Certificate of Registration  
KB № 1898 from 17.09.2003

Publisher                    Oles Honchar Dnipropetrovsk National University  
Address of founder    72 Gagarina Av., Dnipropetrovsk, 49050, Ukraine  
tel.: (38056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com  
journal site    <http://chemistry.dnu.dp.ua>

UDC 543.422.3+546.18:546.28

Mohammed Khair E. A. Al-Shwaiyat,<sup>1</sup> Andriy B. Vishnikin,<sup>2,\*</sup> Ludmila P. Tsiganok,<sup>2</sup>  
E. V. Kabashnaya,<sup>2</sup> Svetlana A. Khmelovskaya,<sup>2</sup> V. Andruch,<sup>3</sup> Ya. R. Bazel,<sup>3</sup>  
H. Sklenářová,<sup>4</sup> P. Solich<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Zarka University college, Al-Balqa' Applied University, Zarka Amman Highway,  
Zarka 13110, Jordan

<sup>2</sup>Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine

<sup>3</sup>P.J. Šafárik University, SK-01454 Košice, Slovak Republic

<sup>4</sup>Charles University, CZ-50005 Hradec Králové, Czech Republic

### SEQUENTIAL INJECTION SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF ANALGINE IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS USING 18-MOLYBDO-2-PHOSPHATE HETEROPOLY ANION AS CHROMOGENIC REAGENT

Simple, sensitive and selective sequential injection analysis (SIA) method for the analgine determination has been developed on the basis of fast reaction between analgine and 18-molybdo-2-phosphate heteropoly anion (18-MPA). Under found optimal conditions (0.01 M HCl, C(18-MPA) = 2 mmol/L) linear calibration curve was obtained over the range from 0.5 to 80 mg/L of analgine, and detection limit (S/N = 3) was 0.2 mg/L. The proposed SIA method has high sample throughput of 45 h<sup>-1</sup> and small reagent consumption (0.08 mL). The procedure was successfully applied to the analysis of pharmaceuticals.

*Keywords:* analgine; 18-molybdo-2-phosphate; sequential injection analysis.

Analgine (dipyrone, novalgin, metamizole), the sodium salt of 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-methylaminomethanesulfonate-5-pyrazolone, is a water-soluble pyrazolone derivative available in oral, rectal, and injectable forms. Since its introduction in 1922 it has been widely used as an effective analgesic, antipyretic, and antispasmodic drug in several European, South American, and Asian countries [1]. Being an effective painkiller in situations of severe pain its administration is sometimes associated with serious adverse effects like an increased risk of agranulocytosis and shock [2]. Its therapeutic relevance and the importance of the side effects have prompted the development of several methods for its determination both in pharmaceutical preparations and biological samples.

Various methods have been established for the quantitative determination of analgine in pharmaceutical preparations and biological fluids, including titrimetry [3], spectrophotometry [2; 4-7], sorption-spectrophotometry [8], multivariate spectroscopy [9], chemiluminescence [10; 11], fluorometry [12], voltammetry [13-17], chromatography [18], as well as spot test [19]. The iodometric titration of dipyrone is recommended by the many national Pharmacopoeias but this procedure is very slow and laborious, thus less applicable to large-scale analysis.

Flow injection analysis (FIA) arises as a consequence of the growing trend towards automation in chemical analysis, and as a natural evolution of the so-called continuous

\*Corresponding author: Tel.: +380567765834; fax: +380563749841; e-mail address: vishnikin@hotmail.com

flow analysis which had revolutionized the conception of chemical analysis, especially in the field of clinical analysis and sample manipulation. FIA belongs to a family of analytical methods based on the injection of a sample (containing the analyte or its reaction products) into a non-segmented carrier stream, which in turn carries it through a chemical or physical modulator towards the detector. FIA is characterized by its simplicity, speed, and accuracy of results. It is an alternative to other analytical methods, with clear advantages in terms of the short time required for each assay [20].

Sequential injection analysis (SIA) has been introduced by Ruzicka and Marshall in 1990 [21] as a following generation in the development of the flow injection technique. The principles upon which SIA is based are similar to those of FIA, namely controlled partial dispersion and reproducible sample handling. Normally FIA uses a multi-channel pump and unidirectional forward flow; in contrast SIA uses a single-channel pump to move the fluid zones in forward and reverse steps through a system consisting of a holding coil (HC), a multiposition valve and a detector. The multi-position valve acts as a central distributor through which required volumes of liquid segments are sequenced by aspiration into the HC and then flushed by a flow reversal into the detector. As only one pump is used to move the composite zone through the system, the sampling frequency of SIA is generally lower than the multi-channel pump FIA method. However, the SI system uses a smaller number of moving parts than a comparable FIA system and uses at least an order of magnitude less of reagents, on the order of microliters. Manipulation of solutions in an SIA system can be made via a computer keyboard using appropriate software. FIA, being a continuous flow system, presents several disadvantages such as high consumption of samples and reagents, a need for constant supervision of the peristaltic pumps, frequent recalibration and manual adjustment of the system. Characteristic advantages of SIA thus include its versatility, full computer compatibility, high sample throughput, and low sample and reagent consumption. Therefore, its application to routine pharmaceutical analysis has been proved to be very useful and of great potential [22].

Flow injection techniques employing amperometric [14; 15; 23], chemiluminescent [10; 24], fluorometric [12], ionometric [25; 26], and spectrophotometric [1; 2; 7; 27] detection have been successfully applied for analgine analysis in pharmaceuticals. No SIA method has been reported up to now for the determination of analgine.

Iso- and heteropoly anions were among few analytical reagents proposed for the spectrophotometric determination of analgine. Lately, the significance of the Wells-Dawson heteropoly anion (HPA) 18-molybdo-2-phosphate  $P_2Mo_{18}O_{62}^{6-}$  (18-MPA) for the determination of a number of reducing agents in batch and sequential or stepwise injection systems was shown [28-31]. It should be noted that the history of the application of HPAs in analysis began with intensive use of complexes having Wells-Dawson structure in biochemical analysis [30].

Analgine can reduce molybdate in acid medium with formation of isopoly molybdenum blue. Reaction is fast but the intensity of the color obtained is small and strongly depends on the conditions used. Thus, the FIA method proposed on this basis had low sensitivity. The calibration curve obtained was linear in the range from 0.16 to 2.7 g L<sup>-1</sup> of analgine [1]. Formation of heteropoly blue in the reaction between analgine and 12-molybdophosphate leads to the high molar absorptivity for the analgine ( $3.8 \times 10^{-4} \text{ mol}^{-1} \text{ l cm}^{-1}$ ). Nevertheless, the reaction is very slow and heating on boiling water bath for 20 minutes is necessary for the completion of the reduction [32].

As a result of the search for the more appropriate reagent, very fast reaction of 18-MPA with analgine was proposed and studied in this paper. On this basis, the simple, fast, automated, sensitive, and rather selective sequential injection method for the



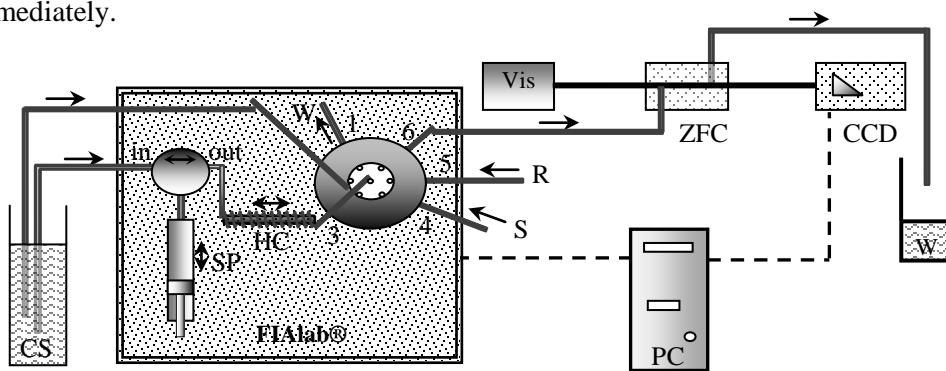
determination of analgine has been developed. The advantages of the proposed procedure when applied to the analysis of pharmaceuticals were shown.

### Experimental

**Materials and Instrumentation.** Ammonium salt of 18-molybdo-2-phosphate HPA  $(\text{NH}_4)_6\text{P}_2\text{Mo}_{18}\text{O}_{62}\times 14\text{H}_2\text{O}$  was synthesized according to the procedure described in [29]. 0.01 M solution of 18-MPA was prepared by dissolving 0.7855 g of the synthesized salt and diluting to 25 mL with 0.01 M HCl. The stock solutions of 0.01 M metamizole sodium monohydrate (Sigma, p.a.) was daily prepared by dissolving accurately weighed amounts in 0.01 M HCl solution and stored in a refrigerator. The acetate buffer solution of pH 5.0 was used for adjusting the pH of the samples. All chemicals were of analytical-reagent grade.

**Sequential injection system.** A commercial FIALab® 3500 system (FIALab® Instruments, USA) with a syringe pump (syringe reservoir 5 mL) and an 6-port selection Cheminert valve (Valco Instrument Co., USA) was used. A tungsten light source and a USB 2000 UV-VIS fibre optic CCD detector (Ocean Optics, USA) were connected to the flow system via 600  $\mu\text{m}$  i.d. optical fibres having SMA connectors (FIALab® Inc., Bellevue, USA). The entire SIA system was controlled using the latest version of the FIALab program for Windows. Flow lines were made of 0.75 mm i.d. PTFE tubing. 10 mm optical Z-flow through cells was used.

**General SIA procedure.** The configuration of the SIA manifold employed for the determination of analgine is shown in Fig. 1. The analytical cycle began by filling the piston pump syringe with 1000  $\mu\text{L}$  of the carrier solution (0.01 M HCl), which was drawn into the syringe at a flow rate of 80  $\mu\text{L s}^{-1}$ . This was followed by 40  $\mu\text{L}$  of reagent (2 mmol  $\text{L}^{-1}$  M solution of 18-MPA in 0.01 M HCl), 160  $\mu\text{L}$  sample or analgine standard, and again 40  $\mu\text{L}$  of reagent which were aspirated sequentially into the holding coil at 30  $\mu\text{L s}^{-1}$  through separate ports (ports no. 5 and no. 4, respectively) of the multi-position valve. The entire volume was then propelled at 30  $\mu\text{L s}^{-1}$  through the Z-flow cell using port no. 6. A spectrometer reference scan was made, and absorbance scanning began immediately.



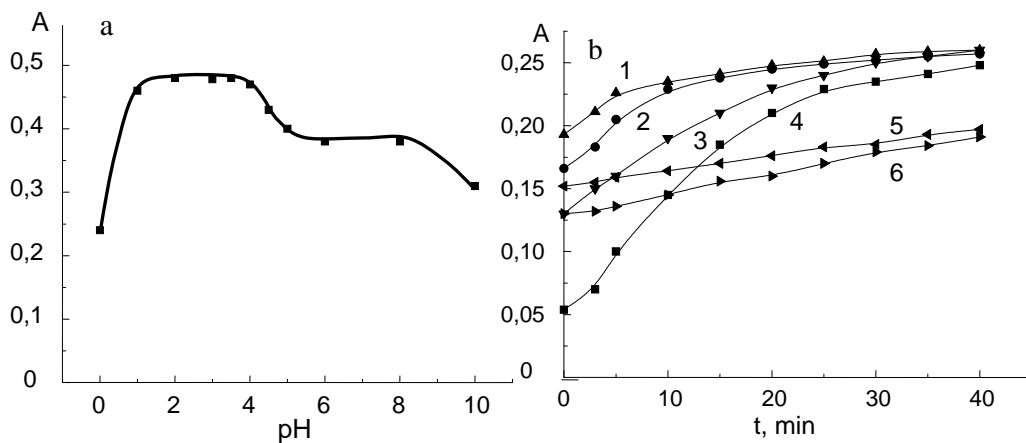
**Fig. 1.** Scheme of SIA manifold for the determination of analgine. CCD: charge-coupled detector; ZFC: Z-flow cell; Vis-tungsten lump; MV: 6-port multi-position valve; HC: holding coil; SP: syringe pump; SV: syringe valve; PC: computer; CS: carrier solution; W: waste; R: reagent; S: sample

**Determination of analgine in pharmaceutical formulations.** Five analgine tablets were accurately weighed and crushed into a powder. An amount equivalent to one tablet (500 mg) was weighed, dissolved in water and transferred to a 100-ml volumetric flask. The mixture was placed into an ultrasonic bath for 5 min, and the volume was filled up. The solution was then centrifuged at 5000 rpm for 15 min and filtered through a 0.45  $\mu\text{m}$  membrane filter. An appropriate aliquot of this solution was used for the analysis.

## Results and discussion

*Color reaction of 18-MPA with analgine.* 18-MPA has certain chemical properties which markedly distinguish it among other heteropoly anions used for the determination of reducing agents. These are its comparatively high oxidation potential, rapid rate of reaction with the reducing agents and strong coloration of the reduced forms. It can be easily obtained in its pure form.

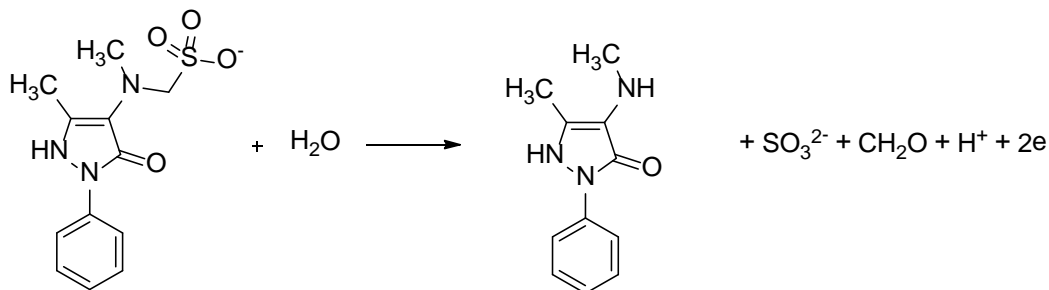
The completeness and the rate of the reaction between 18-MPA and analgine strongly depend on the solution pH (Fig. 2). Analgine reduces 18-MPA in very wide range of pH. In the given conditions, response was constant and maximal in the pH range from 1 to 4. At  $\text{pH} < 1$  rate of reduction of 18-MPA with analgine becomes very slow. Decrease of absorbance at  $\text{pH} > 4$  and especially at  $\text{pH} > 8$  is explained by growing extent of 18-MPA destruction in basic medium. In such conditions, the concentration of the 18-MPA left in the solution is already insufficient for the complete oxidation of the analgine. As can be seen from Fig. 2b, the main part of heteropoly blue is formed very quickly during first minute of reaction, after that the absorbance increases only slowly. pH 2.0 was chosen as optimal because in this case the reaction rate is the highest.



**Fig. 2.** Dependence of heteropoly blue absorbance on the pH and reaction time in the reaction between analgine and 18-MPA.  $C(18\text{-MPA}) = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $l = 1 \text{ cm}$ ;  $\lambda = 790 \text{ nm}$ ; **a:**  $C(\text{Analgine}) = 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ; **b:**  $C(\text{Analgine}) = 2.5 \times 10^{-5}$ ,  $\text{pH} = 2$  (1), 1 (2), 3.5 (3), 0 (4), 6 (5), 10 (6)

The spectrum of the heteropoly blue obtained for the oxidation of analgine by the excess of 18-MPA is identical with that for the 2-e heteropoly blue formed in the reaction between ascorbic acid and 18-MPA [30]. The absorption band maximum for this substance is situated at 760 nm at pH 2.0 with a molar absorptivity of  $1.1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

Stoichiometry of the reaction was studied using the molar ratio method. The change in the absorbance of heteropoly blue was measured using constant concentration of 18-MPA and varying concentration of analgine, and vice versa. In both cases, only one intersection point was found on the experimental saturation curve at the ratio of 1 mol 18-MPA to 1 mol analgine. The absorbance remained constant even in the big excess of analgine. Such stoichiometry of the reaction is consistent with generally accepted scheme for the reaction of analgine with most of oxidizing agents [17]. It is based on the methanesulphonate group oxidation and can be formulated by the following equation.



The various chemical and SI variables of the SI system shown in Fig. 1 were optimized using the univariate method at a fixed analgine mass concentration of 50 mg/L.

*SIA procedure: Optimization of manifold parameters.* Typical feature of the optimization process used in the flow methods is the fact that the optimization of the chemical variables should be repeated again even if such parameters were found previously by the development of the corresponding manual spectrophotometric procedure. In addition, the search of optimal values is as a rule more complex than for the batch methods, often needing the multivariate optimization to be carried out. The found optimal ranges of the variables are usually narrower.

In the first place, the order in which reactants are mixed in the holding coil has to be found out. It was found that it is much better initially to inject the reagent and only after that the sample. Even more better results were obtained when the sample was sandwiched between two zones of the reagent. Observed increase in the intensity of the signal may be explained if we take into account that relatively small volume of reagent is mixed with big volume of sample in holding coil. Therefore, repeated addition of the reagent allows to extend the zone in which reactants are effectively mixed.

Under the optimized conditions, the effect of the reagent volume on the analytical signal was studied at different concentrations of 18-MPA in the range of 5–50  $\mu\text{L}$ . Increasing the concentration of the reagent increased the signal intensity, which had a maximum at a volume of 25  $\mu\text{L}$  for 4 mmol/L concentration of 18-MPA (Fig. 3a, curve 3). A plateau is observed on the dependence of absorbance on the reagent volume by using 2 mmol/L solution of 18-MPA from a volume of 40  $\mu\text{L}$ . By using more diluted reagent solutions it is difficult to obtain so high signal (Fig. 3a, curve 1).

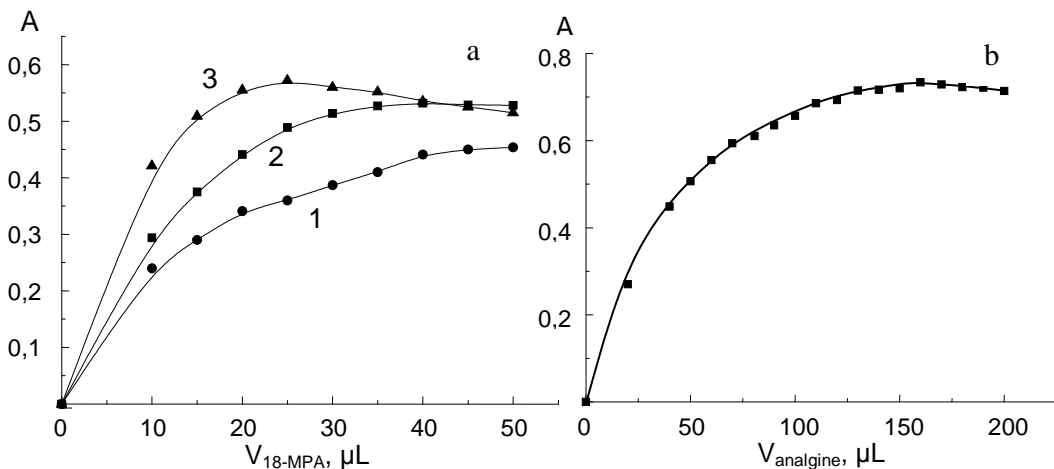
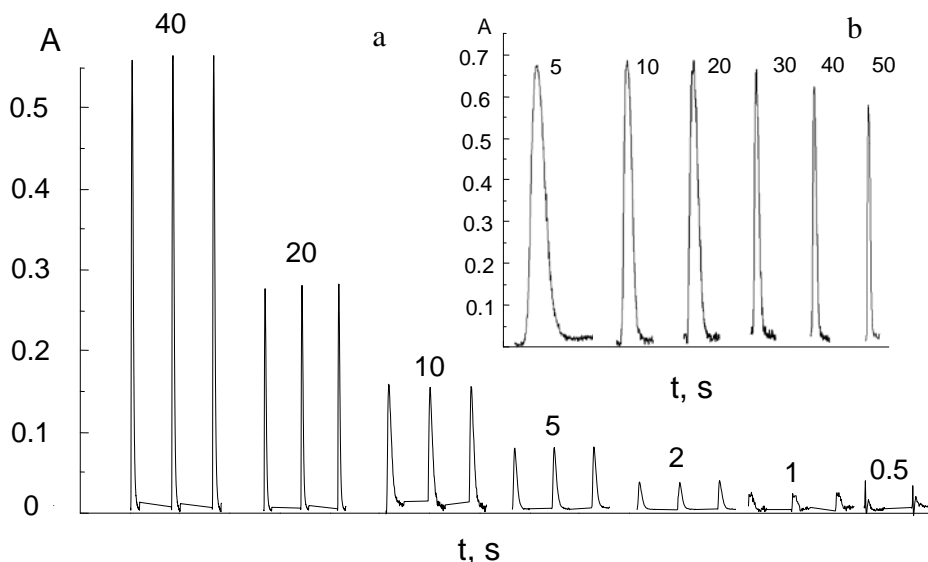


Fig. 3. Influence of reagent (a) and sample (b) injected volume on product absorbance at different concentrations of 18-MPA: 1 mmol/L (a1), 2 mmol/L (a2), 4 mmol/L (a3), 2 mmol/L (b),  $C(\text{An}) = 50 \text{ mg/L}$

A comparatively high concentration of 18-MPC should be created in the solution to ensure a broad range of linearity for the analyte and its complete transformation into the colored product. Taking into account the high molar weight of the ammonium salt of 18-MPA ( $3142 \text{ g mol}^{-1}$ ), a considerable mass concentration of the heteropoly complex is present in the solution. This may lead to a significant difference in the refractive indices between the mixed liquid zones and consequently to high Schlieren effect [31]. Hence, the concentration of 18-MPA of  $2 \text{ mmol/L}$  was chosen as optimal to keep good sensitivity and simultaneously to reduce the Schlieren effect.

The influence of the sample volume was investigated by injecting volumes in the range of  $20\text{--}200 \text{ }\mu\text{L}$  (Fig. 3b). A sample volume of  $160 \text{ }\mu\text{L}$  was then chosen as optimal, considering sample consumption and the fact that maximum absorbance was achieved at this value.

The effect of variation in the flow rate during the measurement stage with respect to the shape and intensity of the recorded peak was investigated. The signal intensity was independent on the flow rate in the range from  $5$  to  $30 \text{ }\mu\text{L/s}$  (Fig. 4b). Absorbance was slightly decreased when using faster flow rates. Thus, a flow rate of  $30 \text{ }\mu\text{L/s}$  was chosen as optimal to ensure a higher throughput value.



**Fig. 4. a:** Typical SIA signals measured in triplicate which were obtained for a calibration graph for the determination of analgine (concentration of analgine is given in mg/L); **b:** Influence of variation of flow rate (in  $\mu\text{L s}^{-1}$ ) on the peak shape.  $C(\text{analgine}) = 50 \text{ mg L}^{-1}$

Investigation of the influence of the delay time of reactants in holding coil on the absorbance of the heteropoly blue formed showed that the response reached a plateau at  $90 \text{ s}$ , and the decrease in the absorbance due to the dispersion became significant after  $200 \text{ s}$ . But considering the fact that improvement in signal intensity was low, the delay time of  $0 \text{ s}$  was chosen to retain the high throughput.

Aspiration of a series of standard analgine solutions resulted in the flow signals shown in Fig. 4a. The equation of the calibration plot in the analgine concentration range from  $0.5$  to  $80 \text{ mg/L}$  was as follows:  $A_{760} = (0.015 \pm 0.036) + [(0.0141 \pm 0.0008)] \times C_{\text{Analgine}}$ , ( $R^2 = 0.9988$ ). The precision of the proposed method was checked by repeated aspiration of the same standard analgine solutions. The relative standard deviations (R.S.D.) of 20 aspirations of each solution containing  $2$ ,  $5$ , and  $40 \text{ mg/L}$  of analgine were  $4.0\%$ ,  $1.8\%$  and  $0.4\%$ , respectively. The limit of detection obtained with a peak height by three-times

of the signal-to-noise ratio ( $S/N = 3$ ) was 0.2 mg/L. Under the SIA optimized conditions, the throughput was calculated as 45 h<sup>-1</sup>, with negligible carryover.

*Interference study.* In order to assess the possible analytical applications of the SIA method described above, the effect of interfering species on the determination of analgine in real samples was studied by analyzing a model sample solution containing analgine and various excess amounts of common interferents. The tolerance limit was set as the maximum amount causing an error of  $\leq \pm 5\%$  in the absorbance.

No interferences were found for saccharose, acetylsalicylic acid, paracetamol, nicotinic acid, caffeine, citric acid, glucose, talc, starch, and other excipients at ratios [interferent]=[analgine] much higher than those found commonly in pharmaceuticals. At least ten-fold excess of inorganic reducers or oxidants such as Fe(II), Fe(III), Cu(II), hydrazine, and sulfite had no influence on the determination of analgine. Reaction of 18-MPA with cysteine is fast and quantitative. The 18-MPA reacts with polyphenols but under experimental conditions used in this study the reaction goes rather slowly. Thus, analgine can be determined in the presence of comparatively big excess of polyphenols.

Table 1

**Results for the determination of analgine in pharmaceutical preparations by the proposed method (mg/tablet  $\pm \Delta$ , n = 5,95% confidence level)**

Sample	Composition	Found analgine, mg $X_{\text{ср}} \pm \Delta$
Analgine-Darnitsa	500 mg of analgine, excipients	495 $\pm$ 15
Pentalgine-IC	Sodium metamizole – 300 mg; paracetamol – 200 mg; caffeine – 20 mg; phenobarbital – 10 mg; codeine phosphate – 9,5 mg	304 $\pm$ 8
Tempalgine	Tempidon – 20 mg; analgine – 500 mg	496 $\pm$ 12
Belalgine	Analgine – 250 mg; anesthesin – 250 mg; NaHCO <sub>3</sub> – 100 mg	252 $\pm$ 6
Phenalgine	Analgine – 125 mg; amidopyrine – 125 mg; phenacetine – 125 mg	123 $\pm$ 3

*Application.* The determination results of the analgine content in some pharmaceuticals obtained by the proposed method based have been presented in Table 1 and were in good agreement with the claimed value of producers in all instances, thus confirming the accuracy of the developed method. Based on these results, it could be concluded that no interference was found in the presence of complex matrices such as common excipients and additives used in pharmaceutical preparations. It is thus possible to use this method for the direct determination of analgine in pharmaceuticals without separating potentially interfering materials.

**Conclusions.** Thus, a first example of SIA method for analgine assay in pharmaceutical formulations was developed. The developed SIA method proved to be more rapid, more selective and sufficiently sensitive when compared with most of the reported spectrophotometric and FIA methods. The reaction of analgine with 18-MPA is simple and direct. Unlike electrochemical procedures, the proposed method is robust and relatively low cost in terms of equipment and operations when compared with methods involving enzymes and chromatography.

It is very simple, direct, precise, notable for high sample throughput of 45 h<sup>-1</sup> and a broad calibration range of 0.5-80 mg/L. Only small quantity of the reagent (80  $\mu$ L of 2 mmol/L 18-MPA) is consumed during one analysis. So, 100 mL of reagent solution is wholly sufficient to work during one week. The reagent solution is stable and does not need to be standardized before use.

The development of the presented method for analgine determination took advantages of versatility from the sequential injection system. Optimization procedure

was simple and quick and enabled to study reaction conditions in detail. High dispersion leading to high mixing quality speeded up reaction process and resulted in high sample throughput. The developed method was successfully applied for the analysis of real samples with different matrix.

Compared to analgin determinations using HPLC separations the presented method is suitable for quick screening of analgin content in a large amount of samples that could be followed by detailed HPLC analysis of individual samples where higher or lower concentrations were found. In the sequential injection systems, the volumes of spent chemicals are significantly decreased and, thus, the term of “green analysis” is applicable.

### Bibliography

1. Flow-Injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using ammonium molybdate as chromogenic reagent / L.H. Marcolino-Júnior, R.A. Sousa, O. Fatibello-Filho, F.C. Moraes // *Anal. Lett.* – 2005. – Vol. 38, № 14. – P. 2315-2326.
2. Multi-pumping flow system for the spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations / J.L.F.C. Lima, S.M.O. Sá, J.L.M. Santos, E.A.G. Zagatto // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 1011-1017.
3. Titrimetric determination of dipyrone and paracetamol with potassium hexacyanoferrate(III) in an acidic medium / M.K. Srivastava, S. Ahmad, D. Singh, I. C. Shukla // *Analyst.* – 1985. – Vol. 110. – P. 735-737.
4. Qureshi S.Z. Some observations on a simple method for the determination of novalgin in drug formulations with iron(III) – 1,10-phenanthroline / S.Z. Qureshi, A. Saeed, S. Haque // *Microchem. J.* – 1990. – Vol. 41, № 3. – P. 362-365.
5. Qureshi S.Z. Spectrophotometric determination of novalgin in tablets by use of potassium iodate / S.Z. Qureshi, A. Saeed, T. Hasan // *Talanta.* – 1989. – Vol. 36, № 8. – P. 869-871.
6. Spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations by using chromotropic acid / K.A. Sakiara, L. Pezza, C.B. Melios et al. // *Il Farmaco.* – 1999. – Vol. 54, № 9. – P. 629-635.
7. Flow Injection Spectrophotometric Determination of Dipyrone in Pharmaceutical Formulations Using Fe(III) as Reagent / W.T. Suarez, O.D. Pessoa-Neto, F.C. Vicentini et al. // *Anal. Lett.* – 2011. – Vol. 44, № 1-3. – P. 340-348.
8. Solid-phase reagent for analgin and ascorbic acid on the basis of a copper(II) complex with tetrabenzotetraazacyclohexadecine immobilized by adsorption on silica gel / O.A. Zaporozhets, E.A. Krushinskaya, N.A. Lipkovskaya, V.V. Sukhan // *J. Anal. Chem.* – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 524-529.
9. Morelli B. Determination of binary mixtures of analgesic and spasmolytic drugs in pure and dosage forms by derivative spectrophotometry / B. Morelli // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 423-433.
10. Determination of dipyrone in pharmaceutical preparations based on the chemiluminescent reaction of the quinolinic hydrazide – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – vanadium(IV) system and flow injection analysis / J.A. Pradana Pérez, J.S.D. Alegría, P.F. Hernando, A.N. Sierra // *Luminescence* – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 45-50.
11. Chemiluminescent flow-through sensor for automated dissolution testing of analgin tablets using manganese dioxide as oxidate / L. Zhao, B. Li, Z. Zhang, J.-M. Lin // *Sensors and Actuators.* – 2004. – Vol. 97, № 2-3. – P. 266-271.

12. Flow-injection fluorometric determination of novalgin in pharmaceutical preparations / T. Perez-Ruiz, C. Martinez-Lozano, V. Tomas, J. Carpena // *Microchem. J.* – 1993. – Vol. 47, № 3. – P. 296-301.
13. Electrochemical and electrophoretic study of sodium metamizole / L.A. Basáez, I.M. Periç, P.A. Jara et al. // *J. Chil. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 53, № 3. – P. 1572-1575.
14. Flow injection amperometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using a carbon paste electrode / L.H. Marcolino-Júnior, M.F. Bergamini, M.F.S. Teixeira et al. // *Il Farmaco.* – 2003. – Vol. 58, № 10. – P. 999-1004.
15. A flow injection method for biamperometric determination of dipyrone in pharmaceuticals / E.P. Medeiros, S.L. Castro, F.M. Formiga et al. // *Microchem J.* – 2004. – Vol. 78, № 1. – P. 91-96.
16. Pérez-Ruiz T. Flow-injection determination of Novalgin using amperometric detection at a glassy carbon electrode / T. Pérez-Ruiz, C.M. Lozano, V. Tomás // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1994. – Vol. 12, № 9. – P. 1109-1113.
17. Voltammetric determination of dipyrone using a N,N'-ethylenebis(salicylideneaminato)oxovanadium(IV) modified carbon-paste electrode / M.F.S. Teixeira, L.H. Marcolino-Júnior, O. Fatibello-Filho et al. // *J. Braz. Chem Soc.* – 2004. – Vol. 15, № 6. – P. 803-808.
18. Rapid, simple and accurate liquid chromatography–diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms / H.Z. Senyuva, I. Aksahin, S. Ozcan, B.V. Kabasakal // *Anal. Chim. Acta.* – 2005. – Vol. 547, № 1 – P. 73-77.
19. Loginova L.P. Test films for test-determinations on the base of reagents, immobilized in gelatinous gel / L.P. Loginova, O.Yu. Konovalova // *Talanta.* – 2008. – Vol. 77, № 2. – P. 915-923.
20. Růžička J. Flow injection analysis. 2nd Edition / J. Růžička, E.H. Hansen. – J.Wiley, 1988. – 498 p.
21. Růžička J. Sequential injection: a new concept for chemical sensors, process analysis and laboratory assays / J. Růžička, G.D. Marshall // *Anal. Chim. Acta.* – 1990. – Vol. 237. – P. 329-343.
22. Daniel D. Electronic micropipettor: A versatile fluid propulsion and injection device for micro-flow analysis / D. Daniel, I.G.R. Gutz // *Anal. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 571, № 2. – P. 218-227.
23. A novel chemiluminescence flow-through sensor for the determination of analgin / Y.-M. Huang, C. Zhang, X.-R. Zhang, Z.-J. Zhang // *Fres. J. Anal. Chem.* – 1999. – Vol. 365, № 4. – P. 381-383.
24. Calatayud J.M. Flow Injection Analysis of Pharmaceuticals / J.M. Calatayud. – London: Taylor & Francis, 1996. – 315 p.
25. Determination of dipyrone in pharmaceutical products by flow injection analysis with potentiometric detection / J.S. Albuquerque, V.L. Silva, A.N. Araújo, M.S.B.S.M. Montenegro // *Anal. Sci.* – 2003. – Vol. 19, № 5. – P. 691-694.
26. Cobalt phthalocyanine as a biomimetic catalyst in the amperometric quantification of dipyrone using FIA / A.C. Boni, A. Wong, R.A.F. Dutra, M.D.P.T. Sotomayor // *Talanta.* – 2011. – Vol. 85, № 4. – P. 2067-2073.
27. Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Novalgin in Pharmaceuticals Using Micellar Medium / P.L. Weinert, J.R. Fernandes, L. Pezza, H.R. Pezza // *Anal. Sci.* – 2007. – Vol. 23, № 12. – P. 1383-1389.

28. Petrushina G.A. Spectrophotometric determination of ascorbic acid by  $P_2Mo_{18}O_{62}^{6-}$  / G.A. Petrushina, L.P. Tsiganok, A.B. Vishnikin // Ukr. Chem. J. – 2010. – Vol. 36, N 4. – P. 116-122.

29. Stepwise injection spectrophotometric determination of epinephrine / A.V. Bulatov, A.V. Petrova, A.B. Vishnikin et al // Talanta. – 2012. – Vol. 96. – P. 62-67.

30. Determination of ascorbic acid with Wells-Dawson type molybdophosphate in sequential injection system / A.B. Vishnikin, H. Sklenařova, P. Solich et al. // Anal. Lett. – 2011. – Vol. 44. – N 1-3. – P. 514-527.

31. Highly sensitive sequential injection determination of p-aminophenol in paracetamol formulations with 18-molybdodiphosphate heteropoly anion based on elimination of Schlieren effect / A.B. Vishnikin, M.K.E.A. Al-Shwaiyat, G.A. Petrushina et al. // Talanta. – 2012. – Vol. 96. – P. 230-235.

32. Saeed A. Spectrophotometric determination of novalgin in pharmaceutical preparations by the molybdenum blue method / A. Saeed // Indian J. Pharm. Sci. – 1998. – Vol. 60, № 3. – P. 161-163.

Мохаммед Кхайр Е. А. Аль-Швейят,<sup>1</sup> Андрей Б. Вишникін,<sup>2</sup>  
Людмила П. Цыганок,<sup>2</sup> Е. В. Кабашная,<sup>2</sup> Светлана А. Хмеловская,<sup>2</sup> В. Андрух,<sup>3</sup>  
Я. Р. Базель,<sup>3</sup> Х. Скленарова,<sup>4</sup> П. Солих<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Университетский колледж г. Зарка, Прикладной университет Аль-Балка, Хайвей Зарка  
Амман, Зарка 13110, Иордания

<sup>2</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеса Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина

<sup>3</sup>Университет П.Й. Шафарика, SK-01454 Кошице, Словацкая республика

<sup>4</sup>Карлов университет, CZ-50005 Градец Кралове, Чешская республика

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛЬГИНА МЕТОДОМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ИНЖЕКЦИОННОГО АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В КАЧЕСТВЕ ХРОМОГЕННОГО РЕАГЕНТА 18-МОЛИБДО-2-ФОСФОРНОГО ГЕТЕРОПОЛИАНИОНА

На основе быстрой реакции между анальгином и 18-молибдо-2-фосфорным гетерополианионом (18-МФК) разработан простой, высокочувствительный и селективный метод определения анальгина методом последовательного инъекционного анализа. Соотношение 18-МФК и анальгина, найденное методом молярных отношений, равнялось 1 : 1 и соответствовало общепринятой схеме реакции анальгина с большинством окислителей, включающей окисление метансульфоновой группы. В оптимальных условиях (0.01 М HCl, C(18-МФК) = 2 ммоль/л) градуировочный график был линеен в интервале концентраций анальгина от 0.5 до 80 мг/л (предел обнаружения 0.2 мг/л). Относительное стандартное отклонение, рассчитанной для 20 инъекций растворов, содержащих 2, 5 и 40 мг/л анальгина, было равным, соответственно, 4.0%, 1.8% и 0.4%. Селективность по отношению к типичным компонентам фармацевтических препаратов была высокой. Предложенный метод обладает высокой производительностью (45 анализов/час) и малым потреблением реактивов (0.08 мл). Метод был успешно применен для анализа фармацевтических препаратов.

*Ключевые слова:* анальгин; 18-молибдо-2-фосфат; последовательный инъекционный анализ.



Мохаммед Кхайр Е. А. Аль-Швейят,<sup>1</sup> Андрій Б. Вишнікін,<sup>2</sup> Людмила П. Циганок,<sup>2</sup>  
К. В. Кабашна,<sup>2</sup> Світлана О. Хмеловська,<sup>2</sup> В. Андрух,<sup>3</sup> Я. Р. Базель,<sup>3</sup>  
Х. Скленарова,<sup>4</sup> П. Соліх<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Університетський коледж м. Зарка, Прикладний університет Аль-Балка, Хайвей Зарка  
Амман, Зарка 13110, Йорданія

<sup>2</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна

<sup>3</sup>Університет П.Й. Шафарика, SK-01454 Кошице, Словацька республіка

<sup>4</sup>Карлів університет, CZ-50005 Градец Кралове, Чеська республіка

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АНАЛЬГІНУ МЕТОДОМ ПОСЛІДОВНОГО ІНЖЕКЦІЙНОГО АНАЛІЗУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ З ВИКОРИСТАННЯМ ЯК ХРОМОГЕННОГО РЕАГЕНТУ 18-МОЛІБДО-2-ФОСФОРНОГО ГЕТЕРОПОЛІАНІОНУ

Грунтуючись на швидкій реакції між анальгіном і 18-молібдо-2-фосфорним гетерополяніоном (18-МФК) розроблений простий, високочутливий і селективний метод визначення анальгін методом послідовного інжекційного аналізу. Співвідношення 18-МФК і анальгін, знайдене методом молярних відношень, дорівнювало 1 : 1 і відповідало загальноприйнятій схемі реакції анальгін з більшістю окисників, яка включає окислення метансульфонової групи. В оптимальних умовах (0.01 М HCl, C(18-МФК) = 2 ммоль/л) градувальний графік був лінійним в інтервалі концентрацій анальгін від 0.5 до 80 мг/л (межа визначення 0.2 мг/л). Відносне стандартне відхилення, розраховане для 20 інжекцій розчинів, які містили 2, 5 і 40 мг/л анальгін, дорівнювало, відповідно, 4.0%, 1.8% і 0.4%. Селективність по відношенню до типових компонентів фармацевтичних препаратів була високою. Запропонований метод має високу продуктивність (45 аналізів/годину) і малі витрати реактивів (0,08 мл). Метод був успішно застосований для аналізу фармацевтичних препаратів.

*Ключові слова:* анальгін; 18-молібдо-2-фосфат; послідовний інжекційний аналіз.

### References

1. Marcolino-Júnior, L.H., Sousa, R.A., Fatibello-Filho, O., Moraes, F.C. Flow-Injection spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using ammonium molybdate as chromogenic reagent. *Anal. Lett.*, 2005, vol. 38, no. 14, p. 2315-2326.
2. Lima, J.L.F.C., Sá, S.M.O., Santos, J.L.M., Zagatto, E.A.G. Multi-pumping flow system for the spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2003, vol. 32, no. 4, p. 1011-1017.
3. Srivastava, M.K., Ahmad, S., Singh, D., Shukla, I.C. Titrimetric determination of dipyrone and paracetamol with potassium hexacyanoferrate(III) in an acidic medium. *Analyst*, 1985, vol. 110, p. 735-737.
4. Qureshi, S.Z., Saeed, A., Haque, S. Some observations on a simple method for the determination of novalgin in drug formulations with iron(III) – 1,10-phenanthroline. *Microchem. J.*, 1990, vol. 41, no. 3, p. 362-365.
5. Qureshi, S.Z. Saeed, A., Hasan, T. Spectrophotometric determination of novalgin in tablets by use of potassium iodate. *Talanta*, 1989, vol. 36, no. 8, p. 869-871.
6. Sakiara, K.A., Pezza, L., Melios, C.B., Pezza, H.R., Moraes, M. Spectrophotometric determination of dipyrone in pharmaceutical preparations by using chromotropic acid. *Il Farmaco*, 1999, vol. 54, no. 9, p. 629-635.
7. Suarez, W.T., Pessoa-Neto, O.D., Vicentini, F.C., Janegitz, B.C., Faria, R.C., Fatibello-Filho, O. Flow Injection Spectrophotometric Determination of Dipyrone in

Pharmaceutical Formulations Using Fe(III) as Reagent. *Anal. Lett.*, 2011, vol. 44, no. 1-3, p. 340-348.

8. Zaporozhets, O.A., Krushinskaya, E.A., Lipkovskaya, N.A., Sukhan, V.V. Solid-phase reagent for analgin and ascorbic acid on the basis of a copper(II) complex with tetrabenzotetraazacyclohexadecine immobilized by adsorption on silica gel. *J. Anal. Chem.*, 2001, vol. 56, no. 6, p. 524-529.

9. Morelli, B.J., *Pharm. Biomed.* Determination of binary mixtures of analgesic and spasmolytic drugs in pure and dosage forms by derivative spectrophotometry. *Anal.*, 2003, vol. 33, no 3, p. 423-433.

10. Pradana Pérez, J.A., Alegría, J.S.D., Hernando, P.F., Sierra, A.N. Determination of dipyrone in pharmaceutical preparations based on the chemiluminescent reaction of the quinolinic hydrazide – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – vanadium(IV) system and flow injection analysis. *Luminescence*, 2011, vol. 27, no. 1, p. 45-50.

11. Zhao, L., Li, B., Zhang, Z., Lin, J.-M. Chemiluminescent flow-through sensor for automated dissolution testing of analgin tablets using manganese dioxide as oxidate. *Sensors and Actuators*, 2004, vol. 97, no. 2-3, p. 266-271.

12. Perez-Ruiz, T., Martinez-Lozano, C., Tomas, V., Carpena, J. Flow-injection fluorometric determination of novalgin in pharmaceutical preparations. *Microchem. J.*, 1993, vol. 47, no. 3, p. 296-301.

13. Basález, L.A., Periç, I.M., Jara, P.A., Soto, C.A., Contreras, D.R., Aguirre, C., Vanysek, P. Electrochemical and electrophoretic study of sodium metamizole. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2008, vol. 53, no. 3, p. 1572-1575.

14. Marcolino-Júnior, L.H., Bergamini, M.F., Teixeira, M.F.S., Cavalheiro, E.T.G., Fatibello-Filho, O. Flow injection amperometric determination of dipyrone in pharmaceutical formulations using a carbon paste electrode. *Il Farmaco*, 2003, vol. 58, no. 10, p. 999-1004.

15. Medeiros, E.P., Castro, S.L., Formiga, F.M., Santos, S.R.B., Araujo, M.C.U., Nascimento, V.B. A flow injection method for biamperometric determination of dipyrone in pharmaceuticals. *Microchem J.*, 2004, vol. 78, no. 1, p. 91-96.

16. Pérez-Ruiz, T., Lozano, C.M., Tomás, V. Flow-injection determination of Novalgin using amperometric detection at a glassy carbon electrode. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1994, vol. 12, no. 9, p. 1109-1113.

17. Teixeira, M.F.S., Marcolino-Júnior, L.H., Fatibello-Filho, O., Dockal, E.R., Cavalheiro, E.T.G. Voltammetric determination of dipyrone using a N,N'-ethylenebis(salicylideneaminato)oxovanadium(IV) modified carbon-paste electrode. *J. Braz. Chem Soc.*, 2004, vol. 15, no. 6, p. 803-808.

18. Senyuva, H.Z., Aksahin, I., Ozcan, S., Kabasakal, B.V. Rapid, simple and accurate liquid chromatography–diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms. *Anal. Chim. Acta.*, 2005, vol. 547, no. 1, p. 73-77.

19. Loginova, L.P., Konovalova, O.Yu. Test films for test-determinations on the base of reagents, immobilized in gelatinous gel. *Talanta*, 2008, vol. 77, no. 2, p. 915-923.

20. Růžička, J. *Flow injection analysis*. 2nd Ed., N.Y.: J. Wiley, 1988, 498 p.

21. Růžička, J., Marshall, G.D. Sequential injection: a new concept for chemical sensors, process analysis and laboratory assays. *Anal. Chim. Acta.*, 1990, vol. 237, p. 329-343.

22. Daniel, D., Gutz, I.G.R. Electronic micropipettor: A versatile fluid propulsion and injection device for micro-flow analysis. *Anal. Chim. Acta.*, 2006, vol. 571, no. 2, p. 218-227.

23. Huang, Y.-M., Zhang, C., Zhang, X.-R., Zhang, Z.-J. A novel chemiluminescence flow-through sensor for the determination of analgin. *Fres. J. Anal. Chem.*, 1999, vol. 365, no. 4, p. 381-383.

24. Calatayud, J.M. *Flow Injection Analysis of Pharmaceuticals*, London: Taylor & Francis, 1996, 315 p.

25. Albuquerque, J.S., Silva, V.L., Araújo, A.N., Montenegro, M.S.B.S.M. Determination of dipyrone in pharmaceutical products by flow injection analysis with potentiometric detection. *Anal. Sci.*, 2003, vol. 19, no. 5, p. 691-694.

26. Boni, A.C., Wong, A., Dutra, R.A.F., Sotomayor, M.D.P.T. Cobalt phthalocyanine as a biomimetic catalyst in the amperometric quantification of dipyrone using FIA. *Talanta*, 2011, vol. 85, no. 4, p. 2067-2073.

27. Weinert, P.L., Fernandes, J.R., Pezza, L., Pezza, H.R. Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Novalgin in Pharmaceuticals Using Micellar Medium. *Anal. Sci.*, 2007, vol. 23, no. 12, p. 1383-1389.

28. Petrushina, G.A., Tsiganok, L.P., Vishnikin, A.B. Spectrophotometric determination of ascorbic acid by  $P_2Mo_{18}O_{62}^{6-}$ . *Ukr. Khim. Zhurn.*, 2010, vol. 36, no. 4, p. 116-122.

29. Bulatov, A.V., Petrova, A.V., Vishnikin, A.B., Moskvina, A.L., Moskvina, L.N. Stepwise injection spectrophotometric determination of epinephrine. *Talanta*, 2012, vol. 96, p. 62-67.

30. Vishnikin, A.B., Sklenařova, H., Solich, P., Petrushina, G.A., Tsiganok, L.P. Determination of ascorbic acid with Wells-Dawson type molybdophosphate in sequential injection system. *Anal. Lett.*, 2011, vol. 44, no. 1-3, p. 514-527.

31. Vishnikin, A.B., Al-Shwaiyat, M.K.E.A., Petrushina, G.A., Tsiganok, L.P., Andruch, V., Bazel, Ya.R., Sklenarova, H., Solich, P. Highly sensitive sequential injection determination of p-aminophenol in paracetamol formulations with 18-molybdodiphosphate heteropoly anion based on elimination of Schlieren effect. *Talanta*, 2012, vol. 96, p. 230-235.

32. Saeed, A. Spectrophotometric determination of novalgin in pharmaceutical preparations by the molybdenum blue method. *Indian J. Pharm. Sci.*, 1998, vol. 60, no. 3, p. 161-163.

*Надійшла до редколегії 20.02.13*

UDC 543.6

Olga V. Gurtova,<sup>1</sup> L. Ye,<sup>2</sup> Fedor A. Chmilenko<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*<sup>2</sup>*Chemical Center, Lund University, P.O. Box 124, SE-22100 Lund, Sweden*

## EFFECT OF PLASTICIZER ON THE CHARACTERISTICS OF MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER BASED POTENTIOMETRIC SENSOR FOR PROPRANOLOL

The effect of different plasticizers on the performance and selectivity coefficient of molecularly imprinted polymer (MIP) based potentiometric sensor in mixed non-aqueous mediums was first investigated. The research was undertaken for propranolol imprinted MIP. Plasticizers (di-n-octyl phthalate (DOP), dibutyl phthalate (DBP) and dioctyl sebacate (DOS)) were used in MIP based sensors for potentiometric determination of propranolol, as well as to change the resistance of the sensing polyvinylchloride membrane and to improve the detection limit and selectivity of the electrodes. For propranolol-selective sensors, the nature of plasticizer influences distribution of MIP particles in polyvinylchloride, slope of electrode function, linear range and selectivity coefficients. The applicability of the proposed sensors was tested by potentiometric propranolol determination in aqueous modeling solution with the use of tablets of pharmaceutical formulation.

*Keywords:* Plasticizer; Molecular imprinted polymer; Propranolol; Potentiometric sensor; MIP-based sensor; MIP microspheres.

**Introduction.** Potentiometric sensors based on ion-selective electrodes have certain advantages among different kinds of sensors that may be used in arrays. Among those are rapid response, reproducibility, and simplicity of the measuring technique [1]. This group of chemical sensors is also characterized as simple in preparation, robust in operation and moderately selective in analytical performance [2]. Introduction of polyvinylchloride matrix and realization of the membrane in the form of doped organic gel was a significant turning point in the development of potentiometric sensors [3].

Polyvinylchloride (PVC) is an amorphous and naturally rigid polymer [4]. When mixed with a plasticizer (low-molar mass additive), however, this polymer becomes flexible with appropriate chemical and physical characteristics [5; 6]. When a plasticizer is added, the free volume of the polymeric chain is expanded, making penetration of an analyte easier, increasing its interaction with the sensing phase. Plasticizer ensures the mobility of the free and complexed ionophore, sets the dielectric constant, and provides suitable mechanical properties of the membrane [7]. There are many plasticizers used for preparation of plasticized PVC films: phthalates, sebacates, ortho-nitrophenyl octyl ether (NPOE), etc.

Molecularly imprinted polymer (MIP) or ion imprinted particles can be used as electro-active substances of potentiometric sensors with specific binding for an analyte [8] and can be incorporated into the polyvinylchloride matrix by mixing the particles with appropriate plasticizer. PVC membranes thus prepared were used for potentiometric sensing, with targets such as uranium (VI) [9], dysprosium (III) [10], copper (II) [11], atrazine [12], chlormequat [13], tetracycline [14], chlortetracycline [15], oxytetracycline [16], doxycycline [17], amoxicillin [18], ciprofloxacin [19], promethazine [20], chlorpromazine [21], levamisole hydrochloride [22], sertraline [23], lamotrigine [24], melamine [25], norfloxacin [26], methylphosphonic acid [27], pinacolyl

\* Corresponding author: Tel.: +380567765934; fax: +380563749841; e-mail address: [analyticdnu@mail.ru](mailto:analyticdnu@mail.ru)

methylphosphonate [28], diethyl chlorophosphate [29], phorate [30], clenbuterol [31] and myoglobin [32].

Dissociation constants in ion-selective membranes are dominated by the dielectric constant of membranes. The simplest way to change the dielectric properties of PVC membranes is by changing the membrane plasticizer [33]. So an appropriate choice of plasticizer is essential to obtain desirable characteristics of a PVC film that can be used as a sensing phase [34]. Effect of different plasticizers on the sensitivity and linearity (however, not selectivity) of MIP based potentiometric sensors was investigated in some papers [12; 22; 27; 29]. The membrane with DOP and bis(2ethylhexyl) sebacate (BENS) offered better linear response for atrazine sensors than NPOE and tris(2ethylhexyl)phosphate (TEHP) [12]. Among 5 different plasticizers employed, NPOE, benzyl acetate (BA), sebacic acid dibutyl ether (DBS), DOP and dioctylphenyl phosphonate (DOPP), the plasticized membrane of levamisole sensors with DBS appeared to be more compatible with the MIP [22]. The sensitivity of methylphosphonic acid sensors can be directly related to dielectric constant of plasticizer [27]. Membrane with NPOE offer better potential responses of diethyl chlorophosphate sensors in the entire concentration range of diethyl chlorophosphate (DCP) compared to TEHP, DOP and BEHS based sensors [29].

The present study deals with MIP potentiometric sensors of propranolol based on polyvinylchloride. The aim was to evaluate the effect of plasticizers on sensor's sensitivity, selectivity and possibility of application in mixed and non-aqueous medium.

### Experimental

*Reagents.* (*R,S*)-Propranolol hydrochloride (99%) was obtained from Fluka (Dorset, UK). Methacrylic acid (MAA, 98.5%) was purchased from ACROS (Geel, Belgium) and used as received. Divinylbenzene (DVB, technical grade, 55%, mixture of 1,2-, 1,3- and 1,4-isomers) and trimethylolpropane trimethacrylate (TRIM, technical grade) were obtained from Aldrich (Dorset, UK). Prior to use, DVB was passed through an aluminum oxide column to remove the polymerization inhibitor. Acetic acid (glacial, 100%), acetonitrile (99.7%) and azobisisobutyronitrile (AIBN, 98%) used for polymer synthesis were purchased from Merck (Darmstadt, Germany). AIBN was re-crystallized from methanol before use. High molecular mass poly(vinyl chloride) (PVC), di-*n*-octyl phthalate (DOP), dibutyl phthalate (DBP), dioctyl sebacate (DOS), metoprolol tartrate salt, atenolol were purchased from Sigma-Aldrich. All other chemicals and solvents were of analytical grade.

Stock standard solution (0.1M) of propranolol hydrochloride was obtained by dissolving 1.479 g propranolol hydrochloride in 50 mL of water. Standard solutions of propranolol hydrochloride ( $1.0 \times 10^{-2}$  to  $1.0 \times 10^{-8}$  M) were prepared by serial dilution of the stock solution by deionized water.

Stock standard solutions (0.1M) of propranolol hydrochloride in acetonitrile/citrate buffer pH 6.0 (50/50%, v/v) (ethanol/citrate buffer pH 6.0 (20/80%, v/v) or 0.1 M NaNO<sub>3</sub>) were obtained by dissolving 1.479 g propranolol hydrochloride in 50 mL of corresponded solvent. Standard solutions of propranolol hydrochloride ( $1.0 \times 10^{-2}$  to  $1.0 \times 10^{-8}$  M) were prepared by serial dilution of the stock solution by acetonitrile/citrate buffer pH 6.0 (50/50%, v/v) (ethanol/citrate buffer pH 6.0 (20/80%, v/v) or 0.1 M NaNO<sub>3</sub> respectively).

*Preparation of propranolol-imprinted and non-imprinted particles.* Molecularly imprinted microspheres with the average diameter 1.8 μm were synthesized using precipitation polymerization reported in [35]. The template molecule, (*R,S*)-propranolol

was dissolved in 40 mL of acetonitrile in a 150 mm × 25 mm borosilicate glass tube equipped with a screw cap. The functional monomer (methacrylic acid), the cross-linking monomer (divinylbenzene and trimethylolpropane trimethacrylate) and the initiator (azobisisobutyronitrile) were then added. The solution was purged with a gentle flow of Ar for 5 min and sealed under Ar. Polymerization was carried out by inserting the borosilicate glass tube fixed horizontally in a Stovall HO-10 Hybridization Oven (Greensboro, NC, USA), and rotated at a speed of 20 rpm. The temperature was ramped from 20 °C to 60 °C within 20 min, thereafter kept for 24 h. After polymerization, particles were collected by centrifugation. The template was removed by batch mode solvent extraction with methanol containing 10% acetic acid (v/v), until no template could be detected from the washing solvent by spectrometric measurement. Polymer particles were finally washed with acetone and dried in a vacuum chamber. Non-imprinted reference polymers were synthesized under identical conditions except for omission of the template (*R,S*)-propranolol.

*Membrane preparation and electrode construction.* Sensor membranes were fabricated by following the general procedure reported at [36]. Propranolol imprinted and non-imprinted particles (20 mg) were dispersed in 0.2 mL of DOP (DBP or DOS) (fig. 1) and homogenized in a sonicator. A solution of 200 mg of PVC in 4 mL cyclohexanone was added and the mixture was intensively stirred for 10–15 min at 50–60 °C to form a homogeneous mass. The resulting solution was poured in a 37 mm Petri dish and kept at room temperature to remove the solvent. Blank membranes were prepared in a similar way except for omission of the molecularly imprinted and non-imprinted microspheres.

The polymer membranes thus obtained were elastic films, from which disks with a diameter of 10 mm were cut out and glued to the one end of PVC tube with cyclohexanone. The tube was filled with an internal solution of  $10^{-3}$  M propranolol hydrochloride. The potentiometric sensors were kept in air when not in use.

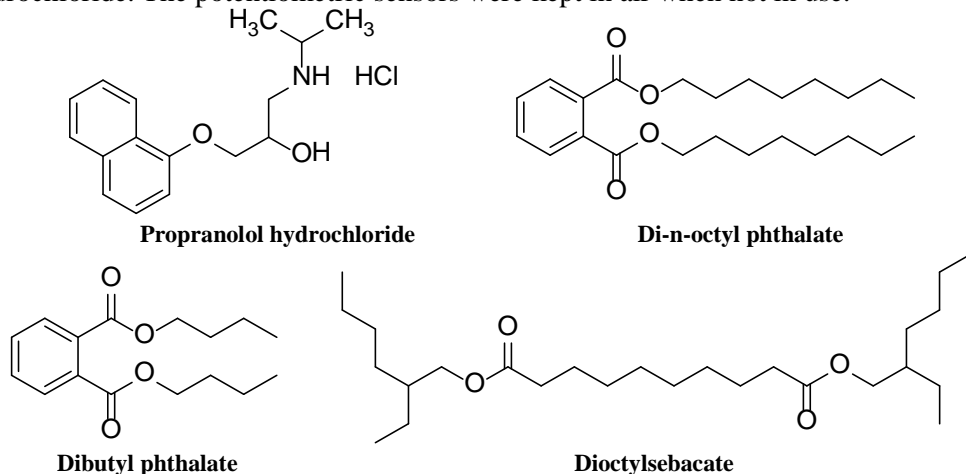


Fig. 1. The chemical structure of propranolol and plasticizers

The response of the sensor was evaluated by measuring the electromotive force (EMF) of the following electrochemical cell: Ag, AgCl,  $10^{-3}$  M propranolol hydrochloride | Electrode membrane | Sample solution | Saturated KCl, AgCl, Ag. The EMF measurements were carried out at room temperature with an EV-74 potentiometer (Russia). The potential response of each sensor for the sample solution containing propranolol hydrochloride in interval from  $1.0 \times 10^{-2}$  to  $1.0 \times 10^{-8}$  M) was measured and plotted as a function of analyte concentration.

*Analytical determination.* 1. Propranolol determination in modeling solutions. Samples with known amounts of propranolol hydrochloride were analyzed by following the analytical procedure described above. The amount of propranolol hydrochloride was determined using calibration curve method.

2. Propranolol determination in pharmaceutical formulation “Anapriline-Zdorov’e” (Kharkiv, Ukraine, 40 mg of propranolol hydrochloride in 1 tablet). 5 tablets of formulation were dissolved in 30 mL of water under stirring conditions and transferred into a 50 mL volumetric flask, 5 mL of pH 6.0 citrate buffer solution was added and completed to volume with water. Aliquots of 0.54 mL, 1.78 mL, 12.5 mL of the sample solution were diluted to 25 mL with water. The potentiometric propranolol-selective sensor and the reference electrode were immersed into the test solutions and EMF reading was recorded. The amount of propranolol hydrochloride was determined using the calibration curve method.

### Results and discussions

The synthesized MIP microspheres for propranolol were incorporated into the PVC membrane and tested as a sensing material in the proposed potentiometric sensor. One of the variables involved in the optimization of the sensor characteristics and MIP compatibility with PVC was the nature of plasticizer. For our research we have chosen 3 commonly used plasticizers - di-n-octyl phthalate, dibutyl phthalate and dioctyl sebacate.

*Distribution of MIP particles in polyvinyl chloride membrane.* The study of a membrane matrix can give information about distribution of an ion exchanger in the membrane. The most readily available technique for estimating a change in the structure of polymer matrix is studying the surface morphology of polyvinylchloride film membranes [37]. Morphology of the polyvinylchloride membrane surface of MIP-based potentiometric sensors was studied with regard to the nature of used plasticizer (Fig. 2). It was found that DOP gives the best distribution of MIP particles compared to the other plasticizers. It is obvious that there are some undistributed MIP particles in polyvinylchloride membrane plasticized by DBP. In case of DOS there were many aggregates at the top surface of the PVC polymer membrane.

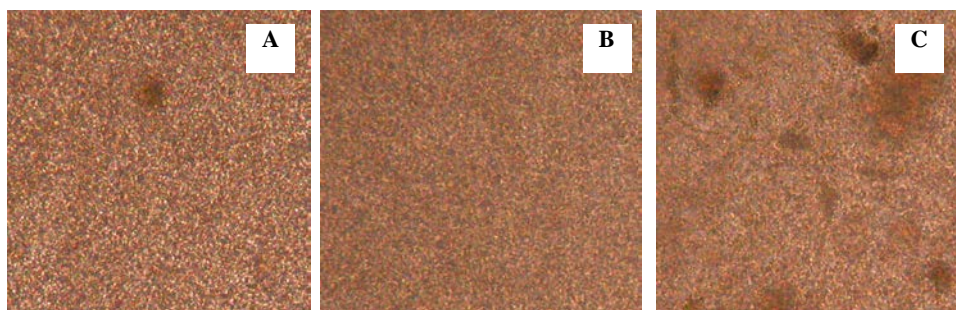


Fig. 2. Influence of plasticizer on MIP particles distribution in polyvinylchloride membrane (100 $\times$ ). A – DBP; B – DOP; C – DOS

*Response characteristics of the electrodes.* The performances of sensors prepared with one of three plasticizers were experimentally compared. The results and calibration graphs obtained with three sensors are shown in Table 1 and Figure 3A.

From the Table 1 and Figure 3A, it is obvious that the sensors with DBS and DOS exhibit good potential responses in aqueous solution of propranolol hydrochloride: linearity range of  $10^{-1}$  -  $10^{-5}$  M and  $10^{-1}$  -  $10^{-6}$  M respectively. It is over 1 or 2 orders of magnitude better than sensor with the use of DOP as plasticizer of PVC membrane. The most sensible value of slope corresponds to the sensor constructed by using DOP as

plasticizer. As can be seen from Table 1, obtained correlation coefficients testify to a good linearity of calibration curves for each plasticizer used as a solvent mediator in this study. The slopes of sensors obtained in propranolol solutions in the range  $10^{-1}$  -  $10^{-4}$  M have the order DBP < DOP < DOS that can be correlated to the lipophilicity of the solvents:  $4.45 < 7.0 < 10.1$ , respectively or dielectric constants:  $6.4 > 5.1 > 3.9$ , respectively.

Table 1

Parameter	Plasticizer of the electrode		
	DOP	DBP	DOS
Slope (mV dec <sup>-1</sup> )	53.5	51.5	51.6
Linearity range, M	$10^{-1}$ - $10^{-4}$	$10^{-1}$ - $10^{-5}$	$10^{-1}$ - $10^{-6}$
Detection limit, M	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
Equation	$y = -53.5x + 330.5$	$y = -51.5x + 338.5$	$y = -51.6x + 337.9$
Correlation	0.9974	0.9976	0.9925

*Sensors response in background electrolyte and non-aqueous media.* The effect of different plasticizers on the performance of MIP based potentiometric sensors in background electrolyte and mixed non-aqueous mediums was first investigated. The performance of electrodes with different plasticizers in 0.1 M NaNO<sub>3</sub> background solution and partially non-aqueous media using acetonitrile – water and ethanol-water mixtures were assed and results obtained are shown in Figure 3 and presented in Table 2. As seen from the Table 2 the nature of plasticizer plays a significant role in the slope and linearity range of MIP-based sensors for propranolol in different aqueous and partially non-aqueous mixed media, but the main changes in electrode performance can be seen for the aqueous media (Figure 3). The presence of NaNO<sub>3</sub> decreases the slope of all sensors but in case of DOS used as plasticizer the change is less than for the other 2 sensors with the use of DBP and DOP as plasticizers.

Table 2

Electrode plasticizer	Response characteristics of the propranolol-selective electrodes in different medium									
	Water		Acetonitrile (50%)		Ethanol (20%)		Ethanol (50%)		0.1 M NaNO <sub>3</sub>	
	pC	S, mV dec <sup>-1</sup>	pC	S, mV dec <sup>-1</sup>	pC	S, mV dec <sup>-1</sup>	pC	S, mV dec <sup>-1</sup>	pC	S, mV dec <sup>-1</sup>
DBP	1-4	53.0	1-4	32.0	1-4	48.3			1-4	48.3
	1-5	51.5			1-5	41.8			1-5	40.3
DOP	1-4	53.3	1-4	37.0	1-4	43.5			1-4	47.3
									1-5	40.0
DOS	1-4	54.3	1-4	43.7	1-4	49.6	1-4	43.6	1-4	52.0
	1-5	55.1			1-5	45.5	1-5	35.5	1-5	47.5
	1-6	51.6								

It was observed that in the presence of acetonitrile the slope of all sensors decreases remarkably and in opposite to the other medium sensors shows a stable potential in the concentration of propranolol hydrochloride in the range from  $1.0 \times 10^{-4}$  M to  $1.0 \times 10^{-7}$  M, that could be helpful in analysis of samples with unknown content of propranolol hydrochloride.

The slope of sensors is acceptable in the presence of ethanol up to about 20% (v/v) in the water and for the higher percentage of ethanol up to 50% (v/v), the slope decreases. The slopes obtained in acetonitrile show the largest changes in the following order DBP < DOP < DOS that can be correlated to the lipophilicity or dielectric constant of solvent mediator. MIP-based sensor prepared by using DOS as a membrane plasticizer showed the best response and can be used for estimation of propranolol hydrochloride in mixed non-aqueous solutions.



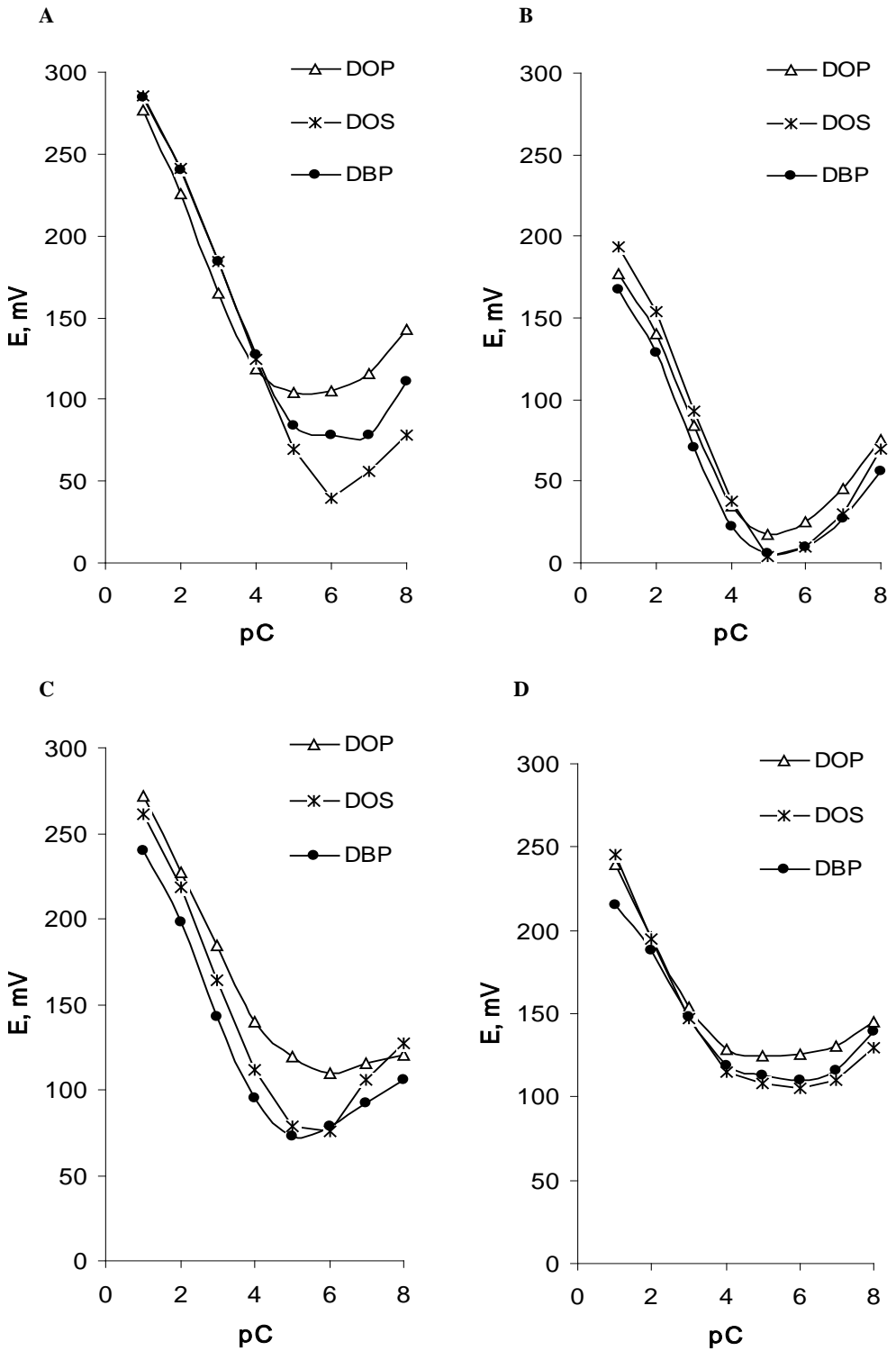


Fig. 3. Effect of plasticizer nature on the potentiometric response of propranolol sensors in water and mixed solutions. A – water, B – 0.1M NaNO<sub>3</sub>, C – ethanol/citric buffer (20/80 v/v), D – acetonitrile/citric buffer (50/50 v/v)

The lifetime of the synthesized membranes is more than 9 months. The slope of MIP-based potentiometric sensors for propranolol decreases a little after 3 months of using in comparison to the new one (Table 2). The membranes with DBP, DOP and DOS offered high sensitivity to propranolol hydrochloride with the response of 52.0; 43.9 and 51.2 and  $\text{mVdecade}^{-1}$  over the range  $10^{-1}$  -  $10^{-4}$  M in water solution after 110-120 measurements respectively.

*Sensitivity.* The potential response of propranolol imprinted, non-imprinted polymer and blank membrane sensors fabricated under the same conditions, except for different type of plasticizer, was tested in water solution. Results obtained are shown in Fig. 4.

The observed potential response of blank membranes may be attributed to interaction of plasticizer with analyte or with  $\text{H}^+$ , as it was shown for blank membrane containing DOS as a plasticizer in [38]. As can be seen in the figure, the electrodes with different nature of plasticizer have significantly different potentiometric response. The electrodes with DOP as plasticizer have almost the same response for blank, NIP and MIP sensors (Fig. 4A) and the difference between blank and MIP membrane could be seen only in diluted solutions of propranolol with concentration less than  $1.0 \times 10^{-6}$  M. In case of DOS the difference in the potentiometric response of blank polymer membrane and NIP or MIP-based membranes could be clearly seen from the Fig. 4B. The plot obtained for the propranolol imprinted polymer membrane offers linear response in the ranges from  $1.0 \times 10^{-6}$  M to  $1.0 \times 10^{-1}$  M. Blank membrane has linear range to  $1.0 \times 10^{-4}$  M and in much diluted solutions has reversed function. The most significant imprinting effect could be seen for the electrodes containing DBP as a plasticizer (Fig. 4C). MIP based membrane gave a linear response for propranolol in the range from  $1.0 \times 10^{-5}$  M to  $1.0 \times 10^{-1}$  M and has no response changes in the range of propranolol concentrations from  $1.0 \times 10^{-5}$  M to  $1.0 \times 10^{-7}$  M. On the other hand, blank and NIP polymer has response in the diluted solutions of propranolol that could give mistakes in analytical applications and determination of propranolol concentration.

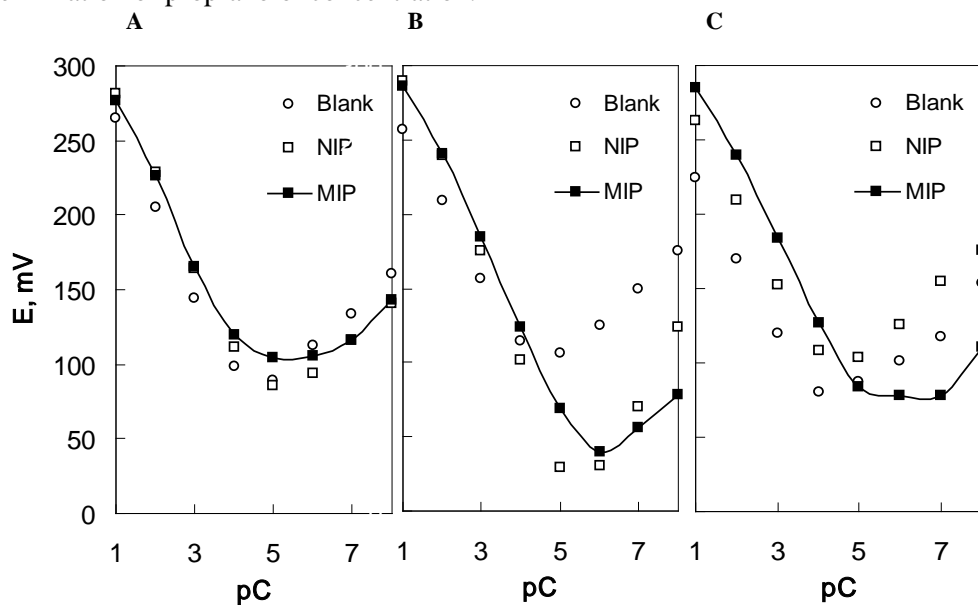


Fig. 4. Potential response of propranolol imprinted, non-imprinted and blank membrane potentiometric sensors with different plasticizers respect to propranolol hydrochloride concentration (A - DOP, B - DOS, C - DBP)

*Selectivity of the electrodes.* The nature of a plasticizer or membrane solvent greatly affects all the electrochemical characteristics including potentiometric selectivity. Plasticizer influences both dielectric constant of the membrane and mobility of a molecule or ion in the membrane [22]. The effect of different plasticizers on the selectivity of MIP based potentiometric sensor was first investigated. The selectivity coefficients ( $K^{\text{pot}}_{\text{propranolol}}$ ) of the proposed sensors with DOP, DOS and DBP as plasticizers toward different inorganic species and structural analogs were evaluated by a separation solution method. The values of selectivity coefficients calculated by this method are shown in Table 3 and Figure 5. From the data, it is obvious that the interfering inorganic species could not affect the selectivity of the proposed sensors towards propranolol hydrochloride. For sensors with plasticizers the interference of inorganic species and structural analogues increases in the order DOP < DOS < DBP that could be probably explained by a synergism [39] of dielectric constant and lipophilicity of the solvents. The sensor with DBP showed the best selectivity towards inorganic species and also structural analogues.

Table 3

Selectivity coefficients of the MIP-based electrodes with different plasticizer

Interfering species	$K^{\text{pot}}_{\text{propranolol}}$		
	DOP	DOS	DBP
KCl	$2.1 \times 10^{-1}$	$1.1 \times 10^{-1}$	$3.0 \times 10^{-2}$
NH <sub>4</sub> Cl	$2.1 \times 10^{-1}$	$5.7 \times 10^{-2}$	$2.2 \times 10^{-2}$
NaAc	$1.1 \times 10^{-1}$	$4.1 \times 10^{-2}$	$1.4 \times 10^{-2}$
NaNO <sub>3</sub>	$4.8 \times 10^{-1}$	$3.7 \times 10^{-2}$	$2.4 \times 10^{-2}$
MgSO <sub>4</sub>	$1.3 \times 10^{-2}$	$4.6 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-3}$
Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$1.2 \times 10^{-2}$	$1.0 \times 10^{-2}$	$5.5 \times 10^{-3}$
Urea	$2.3 \times 10^{-2}$	$8.8 \times 10^{-3}$	$5.5 \times 10^{-3}$
Metoprolol tartrate	$7.7 \times 10^{-1}$	$1.4 \times 10^{-1}$	$5.8 \times 10^{-2}$
Atenolol	$2.6 \times 10^{-1}$	$8.4 \times 10^{-3}$	$1.3 \times 10^{-2}$

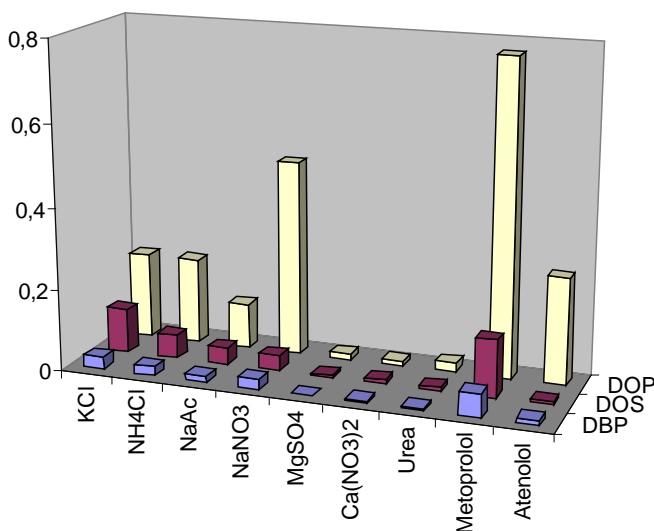


Fig. 5. Selectivity coefficients obtained for the MIP-based sensors for propranolol by using a separation solution method

*Analytical application.* Reliability of the proposed MIP based potentiometric sensors for quantification of propranolol was assessed by determining  $2.9 \times 10^{-4} \sim 6.8 \times 10^{-3}$  M propranolol solution using the calibration curve method. The results are shown in Table 4. In all cases the relative standard deviation was  $< 0.05$ . Propranolol was also determined in drug “Anapriline-Zdorov’e” (Ukraine) with good recovery, calculated from the nominal value (Table 4).

Table 4

**Results of propranolol determination in modeling solutions and drug (n = 5, P = 0.95)**

Sample	Composition of sensor membrane	Nominal value, $c \times 10^3$ M	Experimental value, $c \times 10^3$ M	$S_r$
Modeling solution	MIP - DOP	0.96	$0.94 \pm 0.03$	0.03
		6.75	$6.75 \pm 0.20$	0.02
	MIP - DOS	0.96	$1.03 \pm 0.05$	0.04
		6.75	$5.85 \pm 1.60$	0.20
Drug “Anapriline-Zdorov’e”	MIP - DOP	0.96	$0.88 \pm 0.07$	0.07
	MIP - DBP	0.29	$0.30 \pm 0.05$	0.13
	MIP - DOS	0.29	$0.26 \pm 0.04$	0.12

**Conclusions.** MIP-based sensors for propranolol were constructed by using DOP, DBP and DOS as plasticizers. These sensors showed a linear response with the slope close to Nernstian in the range  $1.0 \times 10^{-1} - 1.0 \times 10^{-4}$  M and had practical detection limit within the range  $10^{-4}$  to  $10^{-6}$  M, respectively. The selectivity and effect of different plasticizers on the performance of MIP-based potentiometric sensors in background electrolyte, mixed non- aqueous mediums were first investigated. MIP-based sensor constructed by using DOS as plasticizer showed the best response in mixed non-aqueous media. The MIP-based sensor with DBP as plasticizer showed the best selectivity towards inorganic species and also structural analogues such as atenolol and metoprolol. The effects of plasticizer, mixed medium and background electrolyte on the potentiometric response of MIP-based sensors are primarily due to their influence on migration, ion-pair formation, and diffusion coefficients. So the nature of plasticizer has to be taken into account when developing MIP-based to achieve optimal sensitivity, selectivity, detection limit and applicability in mixed media.

**Acknowledgements.** The authors would like to acknowledge Swedish Institute (Visby Short-term research visit program, 2011) and Ukrainian Government (Program of International internships, 2012) for the financial support.

### Bibliography

1. Bratov A. Recent trends in potentiometric sensor arrays – A review / A. Bratov, N. Abramova, A. Ipatov // *Anal. Chim. Acta.* – 2010. – V. 678. – P. 149-159.
2. Yu R. Q. Potentiometric sensors: aspects of the recent development / R. Q. Yu, Z. R. Zhang, G. L. Shen // *Sensors and Actuators B.* – 2000. – V. 65. – P. 150-153.
3. Moody G. J., Thomas J. D. R. Poly (vinyl chloride) matrix membrane ion-selective electrodes. – 1978. – In: H. Freiser (Ed.) *Ion-Selective Electrodes in Analytical Chemistry*, vol. 1. Plenum.
4. *PVC Technology* / Titow W. V. Ed. Barking, England: Elsevier Applied Science, 1984. – 1264 p.
5. Gather R., Muller H. *Plastic Additives Handbook* // Munich: Hanser, 1987. – 790 p.
6. Rabello M. *Aditivacao de Polimeros*. Sao Paulo: Artliber, 2000. – 193 p.

7. Janata J. Principles of Chemical Sensors. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. – 369 p.
8. Prasada Rao T., Kala R. Potentiometric transducer based biomimetic sensors for priority envirototoxic markers – An overview // *Talanta*. – 2008. – V. 76. – P. 485-496.
9. Metilda P. Ion imprinted polymer based sensor for monitoring toxic uranium in environmental samples / P. Metilda, K. Prasad, R. Kala et al // *Anal. Chim. Acta*. – 2007. – V. 582, №1. – P. 147-153.
10. Prasad K. Ion imprinted polymer based ion-selective electrode for the trace determination of dysprosium(III) ions / K. Prasad, R. Kala, T. Prasada Rao et al // *Anal. Chim. Acta*, 2006. – V. 566, №1. – P. 69-74.
11. Liang R. Potentiometric sensor based on an ion-imprinted polymer for determination of copper / R. Liang, R. Zhang, W. Song et al // *Sensor letters*. – 2011. – V. 9, №2. – P. 557-562.
12. Prasad K. Molecularly imprinted polymer (biomimetic) based potentiometric sensor for atrazine / K. Prasad, K.P. Prathish, J.M. Gladis et al // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2007. – V. 123, №1. – P. 65-70.
13. Kamel A. H. Novel potentiometric sensors of molecular imprinted polymers for specific binding of chlormequat / A.H. Kamel, F.T.C. Moreira, S.A.A. Almeida et al // *Electroanalysis*. – 2008. – V. 20, №2. – P. 194-202.
14. Moreira F. T. C. New potentiometric sensors based on two competitive recognition sites for determining tetracycline residues using flow-through system / F. T. C. Moreira, A. H. Kamel, R. L. Guerreiro et al // *Procedia Engineering*. – 2010. – V. 5. – P. 1200-1203.
15. Guerreiro J. R. L. New sensing materials of molecularly-imprinted polymers for the selective recognition of Chlortetracycline / J. R. L. Guerreiro, V. Freitas, M. G. F. Sales // *Microchemical Journal*. – 2011. – V. 97, №2. – P. 173-181.
16. Moreira F. T. C. Man-tailored biomimetic sensor of molecularly imprinted materials for the potentiometric measurement of oxytetracycline / F. T. C. Moreira, A. H. Kamel, J. R. L. Guerreiro et al // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2010. – V.26, №2. – P.566-574.
17. Kamel A.H. Biomimetic sensor potentiometric system for doxycycline antibiotic using a molecularly imprinted polymer as an artificial recognition element / A. H. Kamel, F. T. C. Moreira, M. G. Sales // *Sensor letters*. – 2011. – V. 9, №5. – P. 1654-1660.
18. Guerreiro J. R. L. Selective recognition in potentiometric transduction of amoxicillin by molecularly-imprinted materials / J. R. L. Guerreiro, M. G. F. Sales, F. T. C. Moreira et al // *Eur. Food Res. Technol*. – 2011. – V. 232, №1. – P. 39-50.
19. Oliveira H. M. V. Ciprofloxacin-imprinted polymeric receptors as ionophores for potentiometric transduction / H. M. V. Oliveira, F. T. C. Moreira, M. G. F. Sales // *Electrochimica Acta*. – 2011. – V. 56. – P. 2017-2023.
20. Alizadeh T., Akhoundian M. A novel potentiometric sensor for promethazine based on a molecularly imprinted polymer (MIP): The role of MIP structure on the sensor performance // *Electrochimica Acta*. – 2010. – V. 55, №10. – P. 3477-3485.
21. Moreira F. T. S., Sales M. G. F. Biomimetic sensors of molecularly-imprinted polymers for Chlorpromazine determination // *Material Science and Engineering C*. – 2011. – V. 31. – P. 1121-1128.

22. Sadeghi S. Potentiometric sensing of levamisole hydrochloride based on molecularly imprinted polymer / S. Sadeghi, F. Fathi, J. Abbasifar // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2007. – V. 122, №1. – P. 158-164.
23. Arvand M., Hashemi M. Synthesis by precipitation polymerization of a molecularly imprinted polymer membrane for the potentiometric determination of sertraline in tablets and biological fluids // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2012. – V. 23, №3. – P. 392-402.
24. Sadeghi H. B. Potentiometric sensing of lamotrigine based on molecularly imprinted polymer / H. B. Sadeghi, S. A. Ebrahimi, A. Tamaddon et al // *Electroanalysis*. – 2011. – V. 23, №11. – P. 2716-2723.
25. Liang R. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymer for determination of melamine in milk / R. Liang, R. Zhang, W. Qin // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2009. – V. 141, №2. – P. 544-550.
26. Moreira F. T. C. Biomimetic norfloxacin sensors made of molecularly-imprinted materials for potentiometric transduction / F. T. C. Moreira, V. A. P. Freitas, M. G. F. Sales // *Microchim Acta*. – 2011. – V. 172, №1. – P. 15-23.
27. Prathish K. P. Molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor for degradation product of chemical warfare agents: Part I. Methylphosphonic acid / K. P. Prathish, K. Prasad, T. Prasada Rao et al // *Talanta*. – 2007. – V. 71, №5. – P. 1976-1980.
28. Vishnuvardhan V. Fabrication and topographical analysis of non-covalently imprinted polymer inclusion membranes for the selective sensing of pinacolyl methylphosphonate—A simulant of Soman / V. Vishnuvardhan, K. P. Prathish, G. R. K. Naidu et al // *Electrochimica Acta*. – 2007. – V. 52, №24. – P. 6922-6928.
29. Vishnuvardhan V. Imprinted polymer inclusion membrane based potentiometric sensor for determination and quantification of diethyl chlorophosphate in natural waters / V. Vishnuvardhan, Y. Kalyan, K. P. Prathish et al // *Amer. J. Anal. Chem.* – 2011. – V. 2. – P. 376-382.
30. Prasad K. Design and development of imprinted polymer inclusion membrane-based field monitoring device for trace determination of phorate (o,o-diethyl s-ethyl thiomethyl phosphorodithioate) in natural waters / K. Prasad, K. P. Prathish, J. M. Gladis et al // *Electroanalysis*. – 2007. – V. 19, №11. – P. 1195-1200.
31. Liang R. N. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymers for rapid determination of clenbuterol in pig urine / R. N. Liang, Q. Gao, W. Qin // *Chin. J. Anal. Chem.* – 2012. – V. 40, №3. – P. 354-358.
32. Moreira F. T. C. Myoglobin-biomimetic electroactive materials made by surface molecular imprinting on silica beads and their use as ionophores in polymeric membranes for potentiometric transduction / F. T. C. Moreira, R. A. F. Dutra, J. P. C. Noronha et al // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2011. – V. 26. – P. 4760-4766.
33. Zook J. M. Current-polarized ion-selective membranes: The influence of plasticizer and lipophilic background electrolyte on concentration profiles, resistance, and voltage transients / J. M. Zook, J. Langmaier, E. Lindner // *Sensors and Actuators B*, 2009. – V. 136. – P. 410-418.
34. Silva A. M. S. Effect of plasticizer on a PVC sensing phase for evaluation of water contamination by aromatic hydrocarbons and fuels using infrared spectroscopy / A. M. S. Silva, M. F. Pimentel, Jr. I. M. Raimundo et al // *Sensors and Actuators B*. – 2009. – V. 139. – P. 222-230.
35. Yoshimatsu K. Uniform molecularly imprinted microspheres and nanoparticles prepared by precipitation polymerization: The control of particle size

suitable for different analytical applications / K. Yoshimatsu, K. Reimhult, A. Krozer et al // Anal. Chim. Acta. – 2007. – V. 584. – P. 112-121.

36. Gurtova O. V. Potentiometric propranolol-selective sensor based on molecularly imprinted polymer / O. V. Gurtova, L. Ye, F. A. Chmilenko // Anal. Bioanal. Chem. – 2013. – V. 405. – P. 287-295.

37. Chmilenko F. A. Potentiometric membrane sensors for polyvinylpyrrolidone determination / F. A. Chmilenko, I. V. Korobova, O. V. Gurtovaya et al // Talanta. – 2009. – V. 78. – P. 1259-1265.

38. Zareh M. Blank membranes versus ionophore-based membranes for the selective determination of  $H^+$  // Anal. Sci. – 2009. – V. 25. – P. 1131-1135.

39. Perez M. A. A. Influence of different plasticizers on the response of chemical sensors based on polymeric membranes for nitrate ion determination / M. A. A. Perez, L. P. Marín, J. C. Quintana et al // Sensors and Actuators B. – 2003. – V. 89. – P. 262-268.

Ольга В. Гуртова,<sup>1</sup> Л. Йе,<sup>2</sup> Федор А. Чмиленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Днепропет ровский национальный университет имени Олеса Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропет ровск 49010, Украина

<sup>2</sup>Химический центр, Университет г. Лунд, Вох 124, SE-22100 Лунд, Швеция

## ВЛИЯНИЕ ПЛАСТИФИКАТОРА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРА С МОЛЕКУЛЯРНЫМИ ОТПЕЧАТКАМИ ОБРАТИМОГО К ПРОПРАНОЛОЛУ

Впервые исследовано влияние различных пластификаторов на отклик потенциометрических сенсоров на основе полимеров с молекулярными отпечатками пропранолола в смешанных неводных средах и на коэффициент селективности разработанных сенсоров. Пластификаторы (ди-N-октилфталат (ДОФ), дибutilфталат (ДБФ) и диоктилсебацинат (ДОС)) были использованы в сенсорах на основе молекулярно-импринтированных полимеров (МИП) для изменения свойств поливинилхлоридной мембраны, улучшения предела обнаружения и селективности электродов при потенциометрическом определении пропранолола. Природа пластификатора влияет на распределение МИП частиц в поливинилхлоридной пленке, наклон электродной функции, линейный диапазон и коэффициенты селективности пропранолол-селективных сенсоров. Предложенные сенсоры апробированы для определения пропранолола методом прямой потенциометрии в модельных растворах и таблетках фармацевтического препарата.

*Ключевые слова:* пластификатор; полимер с молекулярными отпечатками; молекулярно-импринтированный полимер; пропранолол; потенциометрический сенсор; сенсор на основе МИП; МИП микросферы.

Ольга В. Гуртова,<sup>1</sup> Л. Йе,<sup>2</sup> Федір О. Чмиленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дніпропет ровський національний університет імені Олеса Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропет ровськ 49010, Україна

<sup>2</sup>Хімічний центр, Університет м. Лунд, Вох 124, SE-22100 Лунд, Швеція

## ВПЛИВ ПЛАСТИФІКАТОРА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧНОГО СЕНСОРА НА ОСНОВІ ПОЛІМЕРУ З МОЛЕКУЛЯРНИМИ ВІДБИТКАМИ ОБЕРНЕНОГО ДО ПРОПРАНОЛОЛУ

Вперше досліджено вплив різних пластифікаторів на відгук потенціометричних сенсорів на основі полімерів з молекулярними відбитками пропранололу в змішаних неводних середовищах і на коефіцієнт селективності розроблених сенсорів. Пластифікатори (ді-N-октилфталат (ДОФ), дібutilфталат (ДБФ) і діоктилсебацинат (ДОС)) були використані в

сенсорах на основі молекулярно-імпринтованих полімерів (МІП) для зміни властивостей полівінілхлоридної мембрани, поліпшення межі виявлення та селективності електродів при потенціометричному визначенні пропранололу. Природа пластифікатора впливає на розподіл МІП часток в полівінілхлоридній плівці, нахил електродної функції, лінійний діапазон і коефіцієнти селективності пропранолол-селективних сенсорів. Запропоновані сенсори апробовані для визначення пропранололу методом прямої потенціометрії в модельних розчинах і таблетках фармацевтичного препарату.

*Ключові слова:* пластифікатор; полімер з молекулярними відбитками; молекулярно-імпринтований полімер; пропранолол; потенціометричний сенсор; сенсор на основі МІП; МІП мікросфери.

## References

1. Bratov, A., Abramova, N., Ipatov, A. Recent trends in potentiometric sensor arrays – A review. *Analytica Chimica Acta*, 2010, vol. 678, p. 149-159.
2. Yu, R.Q., Zhang, Z.R., Shen, G.L. Potentiometric sensors: aspects of the recent development. *Sensors and Actuators B*, 2000, vol. 65, p. 150-153.
3. Moody, G.J., Thomas, J.D.R. 1978 In: H. Freiser (Ed.) *Ion-Selective Electrodes in Analytical Chemistry*, vol. 1. Plenum.
4. *PVC Technology*, 4th Ed., Titow, W.V., Ed., Elsevier Applied Science, Barking, England, 1984, 1264 p.
5. Gather, R., Muller, H., *Plastic Additives Handbook*, 2nd ed., Hanser, Munich, 1987, 790 p.
6. Rabello, M. *Aditivacao de Polimeros*, Artliber, Sao Paulo 2000.
7. Janata, J. *Principles of Chemical Sensors*. Springer, 2009, 369 p.
8. Prasada Rao, T., Kala, R. Potentiometric transducer based biomimetic sensors for priority envirototoxic markers – An overview. *Talanta*, 2008, vol. 76, p. 485-496.
9. Metilda, P., Prasad, K., Kala, R., Gladis, J.M., Prasada Rao, T., Naidu, G.R.K. Ion imprinted polymer based sensor for monitoring toxic uranium in environmental samples. *Analytica Chimica Acta*, 2007, vol. 582, no. 1, p. 147-153.
10. Prasad K., Kala R., Prasada Rao T., Naidu G.R.K. Ion imprinted polymer based ion-selective electrode for the trace determination of dysprosium(III) ions. *Analytica Chimica Acta*, 2006, vol. 566, no. 1, p. 69-74.
11. Liang, R., Zhang, R., Song, W., Hu, X., Qin, W. Potentiometric sensor based on an ion-imprinted polymer for determination of copper. *Sensor letters*, 2011, vol. 9, no. 2, p. 557-562.
12. Prasad, K., Prathish, K.P., Mary Gladis, J., Naidu, G.R.K., Prasada Rao, T. Molecularly imprinted polymer (biomimetic) based potentiometric sensor for atrazine. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, vol. 123, no. 1, p. 65-70.
13. Kamel, A.H., Moreira, F.T.C., Almeida, S.A.A., Sales, M.G.F. Novel potentiometric sensors of molecular imprinted polymers for specific binding of chlormequat. *Electroanalysis*, 2008, vol. 20, no. 2, p. 194-202.
14. Moreira, F.T.C., Kamel, A.H., Guerreiro, R.L., Azevedo, V., Sales, M.G.F. New potentiometric sensors based on two competitive recognition sites for determining tetracycline residues using flow-through system. *Procedia Engineering*, 2010, vol. 5, p. 1200-1203.
15. Guerreiro J.R.L., Freitas V., Sales M.G.F. New sensing materials of molecularly-imprinted polymers for the selective recognition of Chlortetracycline. *Microchemical Journal*, 2011, vol. 97, no. 2, p. 173-181.
16. Moreira, F.T.C., Kamel, A.H., Guerreiro, J.R.L., Sales, M.G.F. Man-tailored biomimetic sensor of molecularly imprinted materials for the potentiometric measurement of oxytetracycline. *Biosensors and Bioelectronics*, 2010, vol. 26, no. 2, p. 566-574.



17. Kamel, A.H., Moreira, F.T.C., Sales, M.G. Biomimetic sensor potentiometric system for doxycycline antibiotic using a molecularly imprinted polymer as an artificial recognition element. *Sensor letters*, 2011, vol. 9, no. 5, p. 1654-1660.
18. Guerreiro, J.R.L., Sales, M.G.F., Moreira, F.T.C., Rebelo, T.S.R. Selective recognition in potentiometric transduction of amoxicillin by molecularly-imprinted materials. *Eur. Food Res. Technol.*, 2011, vol. 232, no. 1, p. 39-50.
19. Oliveira, H.M.V., Moreira, F.T.C., Sales, M.G.F. Ciprofloxacin-imprinted polymeric receptors as ionophores for potentiometric transduction. *Electrochimica Acta*, 2011, vol. 56, p. 2017-2023.
20. Alizadeh, T., Akhoundian, M. A novel potentiometric sensor for promethazine based on a molecularly imprinted polymer (MIP): The role of MIP structure on the sensor performance. *Electrochimica Acta*, 2010, vol. 55, no 10, p. 3477-3485.
21. Moreira, F.T.S., Sales, M.G.F. Biomimetic sensors of molecularly-imprinted polymers for Chlorpromazine determination. *Material Science and Engineering C*, 2011, vol. 31, p. 1121-1128.
22. Sadeghi, S., Fathi, F., Abbasifar, J. Potentiometric sensing of levamisole hydrochloride based on molecularly imprinted polymer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, vol. 122, no. 1, p. 158-164.
23. Arvand, M., Hashemi, M. Synthesis by precipitation polymerization of a molecularly imprinted polymer membrane for the potentiometric determination of sertraline in tablets and biological fluids. *J. Braz. Chem.Soc.*, 2012, vol. 23, no 3, p. 392-402.
24. Sadeghi, H.B., Ebrahimi, S.A., Tamaddon, A., Bozorgvar, F., Afifinia, H., Almasian, N., Mollaei, S. Potentiometric sensing of lamotrigine based on molecularly imprinted polymer / H.B. Sadeghi, S.A. Ebrahimi, A. Tamaddon et al. *Electroanalysis*, 2011, vol. 23, no. 11, p. 2716-2723.
25. Liang, R., Zhang, R., Qin, W. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymer for determination of melamine in milk. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2009, vol. 141, no. 2, p. 544-550.
26. Moreira, F.T.C., Freitas, V.A.P., Sales, M.G.F. Biomimetic norfloxacin sensors made of molecularly-imprinted materials for potentiometric transduction. *Microchim Acta*, 2011, vol. 172, no. 1, p. 15-23.
27. Prathish, K.P., Prasad, K., Prasada Rao, T., Suryanarayana, M.V.S. Molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor for degradation product of chemical warfare agents: Part I. Methylphosphonic acid. *Talanta*, 2007, vol. 71, no. 5, p. 1976-1980.
28. Vishnuvardhan, V., Prathish, K.P., Naidu, G.R.K., Prasada Rao, T. Fabrication and topographical analysis of non-covalently imprinted polymer inclusion membranes for the selective sensing of pinacolyl methylphosphonate – A simulant of Soman. *Electrochimica Acta*, 2007, vol. 52, no. 24, p. 6922-6928.
29. Vishnuvardhan, V., Kalyan, Y., Prathish, K.P., Gangadhar, B., Tharakeswar, Y., Prasada Rao, T., Naidu, G.R.K. Imprinted polymer inclusion membrane based potentiometric sensor for determination and quantification of diethyl chlorophosphate in natural waters. *Amer. J. Anal. Chem.*, 2011, vol. 2, p. 376-382.
30. Prasad, K., Prathish, K.P., Gladis, J.M., Naidu, G.R., Rao, T.P. Design and development of imprinted polymer inclusion membrane-based field monitoring device for trace determination of phorate (o,o-diethyl s-ethyl thiomethyl phosphorodithioate) in natural waters. *Electroanalysis*, 2007, vol. 19, no. 11, p. 1195-1200.

31. Liang, R.N., Gao, Q., Qin, W. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymers for rapid determination of clenbuterol in pig urine. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2012, no. 3, p. 354-358.

32. Moreira, F.T.C., Dutra, R.A.F., Noronha, J.P.C., Sales, M.G.F. Myoglobin-biomimetic electroactive materials made by surface molecular imprinting on silica beads and their use as ionophores in polymeric membranes for potentiometric transduction. *Biosensors and Bioelectronics*, 2011, vol. 26, p. 4760-4766.

33. Zook, J.M., Langmaier, J., Lindner, E. Current-polarized ion-selective membranes: The influence of plasticizer and lipophilic background electrolyte on concentration profiles, resistance, and voltage transients. *Sensors and Actuators B*, 2009, vol. 136, p. 410-418.

34. Silva, A.M.S., Pimentel, M.F., Raimundo Jr., I.M., Almeida, Y.M.B. Effect of plasticizer on a PVC sensing phase for evaluation of water contamination by aromatic hydrocarbons and fuels using infrared spectroscopy. *Sensors and Actuators B*, 2009, vol. 139, p. 222-230.

35. Yoshimatsu, K., Reimhult, K., Krozer, A., Mosbach, K., Sode, K., Ye, L. Uniform molecularly imprinted microspheres and nanoparticles prepared by precipitation polymerization: The control of particle size suitable for different analytical applications. *Analytica Chimica Acta*, 2007, vol. 584, p. 112-121.

36. Gurtova, O.V., Ye, L., Chmilenko, F.A. Potentiometric propranolol-selective sensor based on molecularly imprinted polymer. *Anal Bioanal Chem*, 2013, vol. 405, p. 287-295.

37. Chmilenko, F.A., Korobova, I.V., Gurtovaya, O.V., Chmilenko, T.S. Potentiometric membrane sensors for polyvinylpyrrolidone determination. *Talanta*, 2009, vol. 78, p. 1259-1265.

38. Zareh, M. Blank membranes versus ionophore-based membranes for the selective determination of  $H^+$ . *Anal. Sci.*, 2009, vol. 25, p. 1131-1135.

39. Perez, M.A.A., Marín, L.P., Quintana, J.C., Yazdani-Pedram, M. Influence of different plasticizers on the response of chemical sensors based on polymeric membranes for nitrate ion determination. *Sensors and Actuators B*, 2003, vol. 89, p. 262-268.

*Надійшла до редколегії 26.04.13*

## ОРГАНІЧНА ХІМІЯ / ORGANIC CHEMISTRY

UDC 547.233:544.362

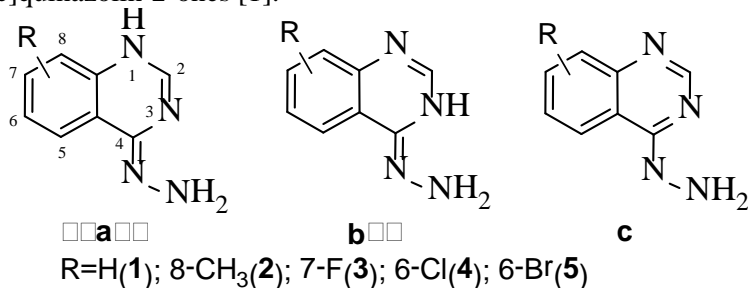
Tetiana Yu. Sergeieva,<sup>1,3</sup> O. Yu. Voskoboynik,<sup>2</sup> Sergiy I. Okovytyy,<sup>1,3,\*</sup>  
S. I. Kovalenko,<sup>2</sup> Jerzy Leszczynski<sup>3</sup><sup>1</sup>Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarina Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine<sup>2</sup>Zaporozhia state medical university, Mayakovsky Ave., 26, Zaporozhia 69035, Ukraine<sup>3</sup>Interdisciplinary center for Nanotoxicity, Jackson State University, 1400 Lynch str., Jackson,  
Mississippi 39217, USA

## TAUTOMERISM OF 4-HYDRAZINOQUINAZOLINES: VIBRATIONAL SPECTRA AND COMPUTATIONAL STUDY

The tautomerism of 4-hydrazinoquinazoline and its derivatives was investigated. Geometry and thermodynamic parameters were computed theoretically using Gaussian 03 software. All calculations were performed at the MP2 level of theory using the standard 6-31G(d) basis. Energetics and relative stabilities of tautomers were compared and analyzed in a gas phase. The effect of solvents (1,4-dioxane, acetic acid, ethanol and water) on the tautomeric equilibria was evaluated using PCM. It was determined that solvents induced slight changes in the relative stability. In all cases 4-hydrazinoquinazoline exists predominantly as the amino form. The variation of dipole moments was studied. The anharmonic vibrational wavenumbers for unsubstituted 4-hydrazinoquinazoline were calculated at MP2/6-31G(d) level and compared with experimental data. The modes of IR spectra were assigned. The calculated herein wavenumbers and intensities of amino form are in good agreement with those observed experimentally.

*Keywords:* tautomer; 4-hydrazinoquinazolines; ab initio; IR spectra; vibrational assignment.

**Introduction.** The most important route of organic chemistry is searching and synthesis of new compounds with promising properties for different areas. Various heterocyclic systems are suitable for this purpose due to structural diversity and possibility to functionalization. The presence of heteroatoms in aromatic rings induces fast migration of proton between them and, thus, existence of tautomers. Knowledge that can be obtained using experimental (NMR, vibrational spectroscopy) and theoretical approaches on predominant form and influence of substituents of different types on reactive centers are also important. This paper presents the results of quantum-chemical investigation of tautomeric properties in various substituted 4-hydrazinoquinazolines (1-5) which used as precursors for synthesis of biologically active 3-substituted 2H-1,2,4-triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones [1].



Scheme 1

\* Corresponding author: Tel.: +380505919276; fax: +380563749841; e-mail address: sokovyty@icnanotox.org

Migration of a proton between the different nitrogen atoms in 4-hydrazinoquinazoline results in three tautomeric forms. Therefore, N-H vibrations in the IR spectra can not be *a priori* assigned to a certain tautomer. In this case it could be more informative to look at the vibrations associated with the deformation of pyrimidine ring, since the tautomeric forms are discriminated by the degree of conjugation between the pyrimidine and benzene fragments.

**Computational details.** The geometry optimization and harmonic frequency calculations of the three equilibrium structures for amine/imine tautomerization of 4-hydrazinoquinazolines (**1-5 (a-c)**) were performed employing 6-31G(d) [2] basis set at MP2 level [3] in a gas phase and taking into account solvent effects using PCM model. Since harmonic approximation overestimates vibrational frequencies we also calculated IR spectra of 4-hydrazinoquinazoline tautomers (**1 a-c**) in a gas phase using anharmonic approach. The assignment of calculated wavenumbers was aided by the animation option in GaussView 3.0 graphical interface for Gaussian programs, which gives a visual presentation of harmonic vibrational modes [4]. For visualization of anharmonic IR spectra calculated by Gaussian 09 Swizard program, revision 5.0 [5] was used.

### Results and discussion

*Energies and relative stabilities.* 4-Hydrazinoquinazoline is involved in amine-imine tautomeric equilibrium. Due to the proton transfer between the hydrazone nitrogen atom and the pyrimidine N<sub>1</sub>, N<sub>3</sub> atoms one amino and two imino forms arise, which are labeled as a-c (Scheme 1). Earlier research on aminothiazoles, 3-amino-1,2,4-triazin-5-one and aminopyrimidine derivatives revealed that aromatic amino form prevailed in all aforementioned compounds [6-8]. This fact gives all reasons to hypothesize that amino form is predominant in our case as well.

The relative Gibbs free energy, populations of 4-hydrazinoquinazoline tautomers and their substituted derivatives are listed in Table 1. The numbering of atoms for 4-hydrazinoquinazoline is given in Scheme 1.

Calculations in the gas phase indicate that both imino forms (**a**, **b**) are less stable than the amino one (by 21.61 and 10.31 kJ/mol for 4-hydrazinoquinazoline (**1**) respectively). Since the properties of the medium may have a remarkable effect on the tautomeric equilibrium, we studied the population of 4-hydrazinoquinazoline tautomers in various solvents, including 1,4-dioxane, acetic acid, ethanol and water.

Analysis of tautomeric population shows, that polarity of the solvent does not change the order  $P_c > P_b > P_a$  (Table 2). It should be mentioned that contribution of tautomer **a**, which is characterized by the highest dipole moment, increases simultaneously with the dielectric constant of the solvent.

The type and position of the substituent in the aromatic ring do not affect the trend mentioned above and still lead to the dominance of tautomer **c**.

Interestingly, calculations in the gas phase predict the increase abundance of imino form **b** in the series 8-CH<sub>3</sub><H<6-Br<6-Cl<7-F where substituent electron-withdrawing strength becomes more pronounced.

*Vibrational assignments.* The second step of the present investigation was to determine which of the three calculated IR spectra of the different tautomers matches the one obtained experimentally. Calculated at anharmonic level vibrational spectra of forms **1a-c** are shown in Figure 1B – D. Some vibration movements of 4-hydrazinoquinazoline form are presented in Figure 2.

Some overestimation of band frequencies is still observed after anharmonic corrections.

Table 1

Relative Gibbs free energies ( $\Delta G_{rel}$ , kJ/mol) and tautomer populations (P, %) calculated at MP2/6-31G(d) level of theory at T = 298.15 K

Tautomer	Gas phase		1,4-Dioxane		Acetic acid		Ethanol		Water	
	$\Delta G_{rel}$	P	$\Delta G_{rel}$	P	$\Delta G_{rel}$	P	$\Delta G_{rel}$	P	$\Delta G_{rel}$	P
<b>1</b>										
a	21.61	0.02	16.53	0.13	12.70	0.60	11.10	1.13	10.96	1.19
b	10.31	1.57	7.81	4.16	12.03	0.79	9.96	1.78	10.16	1.64
c	0.00	98.42	0	95.71	0	98.61	0	97.10	0	97.20
<b>2</b>										
a	27.87	0	22.91	0.01	17.40	0.09	15.77	0.18	15.37	0.21
b	11.88	0.84	9.21	2.42	12.53	0.65	12.38	0.69	12.31	0.71
c	0	99.16	0	97.57	0	99.26	0	99.14	0	99.09
<b>3</b>										
a	22.10	0.01	15.88	0.16	12.03	0.77	11.38	1.01	11.01	1.16
b	8.34	3.39	6.81	6.09	9.13	2.47	10.97	1.19	8.99	2.61
c	0	96.59	0	93.75	0	96.76	0	97.79	0	96.24
<b>4</b>										
a	20.61	0.02	14.44	0.26	10.37	1.47	8.38	3.27	8.24	3.37
b	8.56	3.11	4.63	13.46	7.92	3.93	9.70	1.93	7.68	4.23
c	0	96.86	0	86.28	0	94.61	0	94.80	0	92.39
<b>5</b>										
a	21.54	0.02	16.07	0.14	11.75	0.85	9.51	2.07	8.98	2.55
b	9.20	2.43	4.54	13.87	8.19	3.56	8.10	3.64	8.10	3.62
c	0	97.56	0	85.99	0	95.58	0	94.29	0	93.83

Table 2

Dipole moments calculated at MP2/6-31G(d) level of theory

Tautomer	DM, $\mu$ (gas phase)				
	Gas phase	1,4-Dioxane	Acetic acid	Ethanol	Water
<b>1</b>					
a	5.29	6.54	7.47	7.92	8.04
b	1.83	2.10	2.28	2.59	2.63
c	2.31	2.79	3.16	3.34	3.38
<b>2</b>					
a	5.56	6.89	7.87	8.35	8.46
b	1.85	2.09	2.25	2.33	2.34
c	1.95	2.40	2.74	2.90	2.94
<b>3</b>					
a	5.48	5.48	6.28	6.68	6.78
b	4.38	4.38	4.77	4.87	5.01
c	2.91	2.91	3.33	3.54	3.59
<b>4</b>					
a	6.21	7.54	8.53	9.02	9.13
b	3.66	4.16	4.70	4.64	4.99
c	0.47	0.75	0.99	1.10	1.13
<b>5</b>					
a	6.19	7.51	8.50	8.98	9.10
b	3.70	4.20	4.74	4.99	5.05
c	0.50	0.79	1.02	1.14	1.17

The region above  $1500\text{ cm}^{-1}$  corresponds to the stretching vibrations of CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, N-H, C-N, C=O groups; the bands below  $1500\text{ cm}^{-1}$  are related to twisting, rocking and deformation vibrational modes of different groups as well as skeletal vibrations.

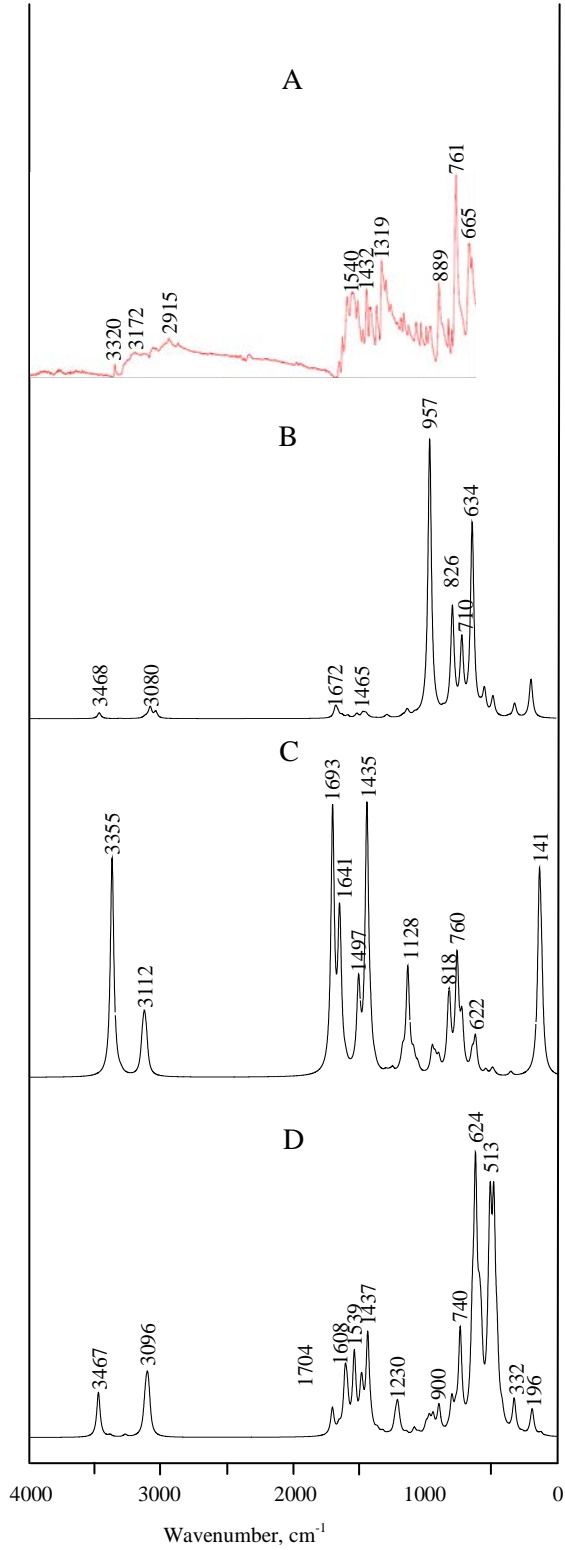


Fig. 1. The experimental (a) and predicted (b-d) at MP2/6-31G(d) level of theory IR spectra of 4-hydrazinoquinazoline

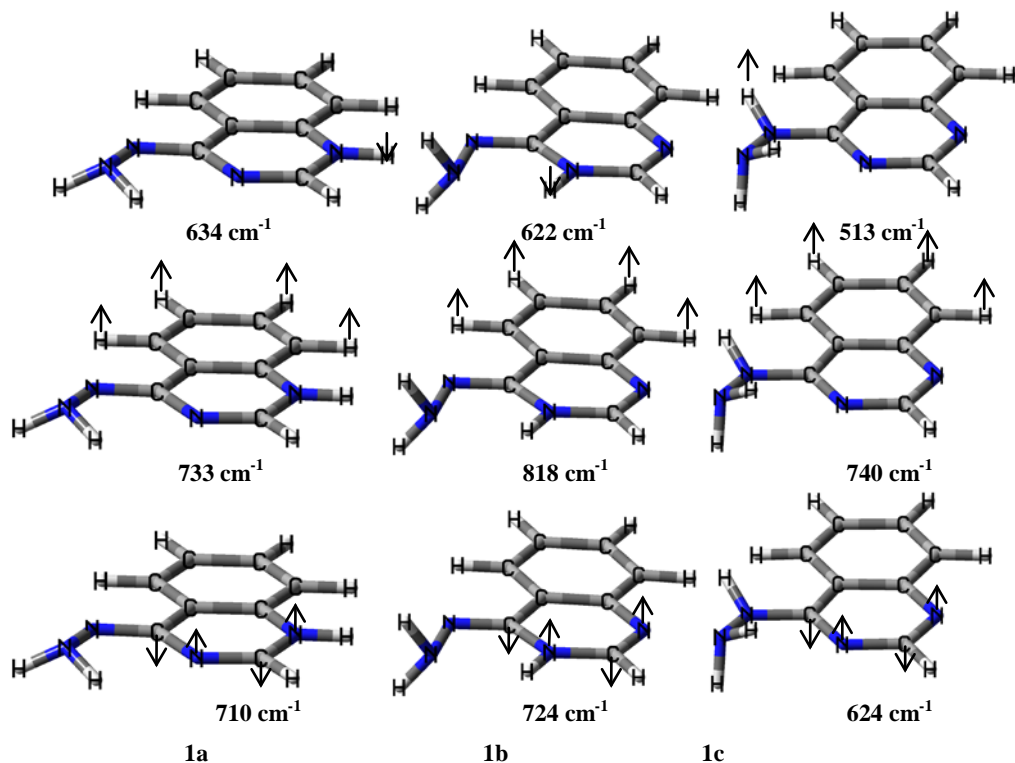


Fig. 2. Some vibration movements of 4-hydrazinoquinazoline form (**1a-c**)

*N-H vibrations:*

N-H stretching frequencies in pyrimidine ring (imino forms (**1a/b**)) and hydrazine fragment (amino form (**1c**)) were detected theoretically at 3468/3355/3467  $\text{cm}^{-1}$  for tautomers **1a/1b/1c**. The calculated wavenumbers do not contradict experimentally obtained value 3320  $\text{cm}^{-1}$ . These modes are expected as reported N-H vibrations at 3483/3482  $\text{cm}^{-1}$  in 2-quinazoline/4-quinazoline systems [9] and 3477  $\text{cm}^{-1}$  in the case of tegafur (six membered ring with two Nitrogen atoms) [10].

The bands located at 634/622/513  $\text{cm}^{-1}$  for tautomers **1a-c** arise from N-H wagging movement. The values of modes match experimentally predicted frequency (661  $\text{cm}^{-1}$ ) and data collected in [9]. The intensity of this vibration for tautomers **1a**, **1b** is much lower compare to form **1c**.

*NH<sub>2</sub> vibrations:*

The frequencies 1693 and 1704  $\text{cm}^{-1}$  for tautomers **1b** and **1c** respectively found from the theoretical assignment belong to NH<sub>2</sub> scissoring vibration, which is supported by obtained value 1718  $\text{cm}^{-1}$  for creatininium benzoate [11] and 1647  $\text{cm}^{-1}$  in the case of 3-amino-2-phenyl quinazolin-4(3H)-one [12]. In contrast to **1b** and **1c**, NH<sub>2</sub> scissoring mode for tautomer **1a** (1655  $\text{cm}^{-1}$ ) is negligibly low intense.

Bands at 1162, 1128 and 1230  $\text{cm}^{-1}$  for **1a**, **1b**, **1c** tautomers were attributed to the NH<sub>2</sub> wagging vibration.

*C-H vibrations:*

The existence of one or more aromatic rings can be determined from C-H vibrations, which are typically exhibited around 3000  $\text{cm}^{-1}$  [13] as multiple weak bands compared to aliphatic C-H stretching. In our case the computed wavenumbers of modes corresponding to C-H vibrations are 3080, 3112, 3096  $\text{cm}^{-1}$  for **1a**, **1b**, **1c** respectively.

Usually, systems similar to those presented in this paper have a group of bands in the region  $1000\text{ cm}^{-1}$ , which correspond to in-plane and out-of-plane C-H deformations of the benzene ring [14]. As follows from the theoretical predictions, in our case C-H out-of-plane vibrations occur at  $818$  and  $740\text{ cm}^{-1}$  for tautomers **b,c** respectively. For tautomer **a** this mode assigned at  $732\text{ cm}^{-1}$ . It is worth mentioning that again the weakest band observes in the spectrum of the form **1a**.

*C-C, C-N, C=N vibrations:*

The in-plane deformation of benzene and pyrimidine rings resulted from stretching of C-N, C=N, C-C bonds was identified as a series of bands in the range  $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ .

The strongest band ( $761\text{ cm}^{-1}$ ) in experimental IR spectrum in our opinion arises from pyrimidine ring torsion vibration (out-of-plane movement). The latter is considered similar to the results determined from *ab initio* study at  $710/724/624\text{ cm}^{-1}$  (forms **1a-c**). As could be seen from Fig.1, **1c** is the only tautomer characterized by highly intensive band.

The comparison of theoretically calculated IR spectra for each tautomer with experiment (Fig.1, (1)) shows that the spectrum of form **1c** (Fig.1, (4)) is the most reproducible.

The modes located at  $600\text{-}900\text{ cm}^{-1}$  due to out-of-plane C-H, N-H vibrations of pyrimidine ring, appear in the experimental spectrum as strongest, which are supported also by analysis of calculated spectra. Again, the relation between theoretically predicted localization and intensity of bands in the tautomer **1c** is in a good agreement with experimental spectrum.

A series of signals calculated in the region of  $1400\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  is attributed to stretching deformations of aromatic quinazoline system. The IR spectra of tautomers **1a**, **1b** are characterized by weak intensity of the same vibration modes which is resulted from protonation of one of pyrimidine Nitrogen atoms followed by partial violation of the conjugation between benzene and pyrimidine rings as a consequence.

**Conclusions.** The molecular geometry, energetical properties of 4-hydrazinoquinazoline and its derivatives were calculated using MP2/6-31G(d) level of theory. The IR spectra of three possible unsubstituted tautomers of 4-hydrazinoquinazoline were simulated using the same approach.

The computational studies based on thermodynamical properties favor the amino tautomer over its imino forms in four solvents with different polarity. Moreover, the theoretical IR spectrum of form **1c** is in a good agreement with experimental. The present quantum chemical investigation may further play an important role in understanding of dynamics of these molecules.

**Acknowledgments.** This work has been supported by Interdisciplinary Center for Nanotoxicity, Grant # HRD-0833178. Extreme Science and Engineering Discovery Environment (XSEDE), which is supported by National Science Foundation grant number OCI-1053575. S. O. and T. S. also acknowledge the Ministry of Education and Science, Youth and Sport of Ukraine for financing of Internship in Jackson State University (Mississippi, USA).

### Bibliography

1. A new one-step synthesis of 1,2,4-triazino[2,3-c]quinazolines / O. V. Karpenko, S. I. Kovalenko, O. O. Chekotylo, S. V. Shishkina // *Heterocycles*. – 2007. – Vol. 71, N 3. – P. 619-626.
2. Hariharan P. C. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies / P. C. Hariharan, J.A. Pople // *Theor. Chim. Acta*. – 1973. – Vol. 28, Issue 3. – P. 213-222.



3. Møller C. Note on an approximation treatment for many-electron systems / C. Møller, M. S. Plesset // Phys. Rev. – 1934. – Vol. 46. – P. 618-622.
4. GaussView 3.0. – Gaussian Inc. – Carnegie Office, Park, Pittsburgh, PA 15106, USA.
5. Gorelsky S. I. SWizard Program, Revision 2.0, York University: Ontario, 2001. – <http://www.obbligato.com/software/swizard/>
6. Mohamed A. A. Substituent effect on the amino-imino tautomerism of aminothiazoles / A. A. Mohamed, A. W. El-Harby // Journal of Molecular Structure: Theochem. – 2008. – Vol. 849, N 1. – P. 52-61.
7. Jalilian M. R. The most stable tautomer of 3-amino-1,2,4-triazin-5-one and its structural geometry / M. R. Jalilian, M. Zahedi-Tabrizi // Spectrochimica Acta Part A. – 2008. – Vol. 70, Issue 5. – P. 1020-1024.
8. Infrared and NMR spectra, tautomerism, vibrational assignment, normal coordinate analysis, and quantum mechanical calculations of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile / M. S. Afifi, R. S. Farag, I. A. Shaaban et al. // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2013. – Vol. 111. – P. 277-289.
9. Theoretical Studies on the Isomers of Quinazolinone by first Principles / S. R. Kumar, N. Vijay, K. Amarendra et al. // Research Journal of Recent Sciences. – 2012. – Vol. 1, N 3. – P. 11-18.
10. Prasad O. Theoretical Raman and IR spectra of tegafur and comparison of molecular electrostatic potential surfaces, polarizability and hyperpolarizability of tegafur with 5-fluoro-uracil by density functional theory / O. Prasad, L. Sinha, N. Kumar // J. At. Mol. Sci. – 2010. – Vol. 1. – P. 201-214.
11. Experimental And Theoretical Vibrational Spectra, Factor Group Analysis And Quantum Chemical Calculations Of Creatininium Benzoate / A. Jahubar Ali, S. Thangarasu, S. Athimoolam et al. // International Journal of ChemTech Research. – 2013. – Vol. 5. – N. 4. – P. 1694-1706.
12. Vibrational spectra and computational study of 3-amino-2-phenyl quinazolin-4(3H)-one / C. Y. Panicker, H. T. Varghese, K.R. Ambujakshan et.al. / Journal of Molecular Structure. – 2010. – Vol. 963. – P. 137-144.
13. Coates J. Introduction to Infrared Spectrum, A Practical Approach / J. Coates, R.A. Meyers. – Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 2000 – 23 p.
14. Roeges N. P. G. A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Compounds / N. P. G. Roeges. – New York: Wiley, 1994. – 356 p.

Татьяна Ю. Сергеева,<sup>1,3</sup> А. Ю. Воскобойник,<sup>2</sup> Сергей И. Оковитый,<sup>1,3</sup>  
С. И. Коваленко,<sup>2</sup> Ежи Лещинский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина

<sup>2</sup>Запорожский государственный медицинский университет, пр. Маяковского, 26,  
Запорожье 69035, Украина

<sup>3</sup>Междисциплинарный центр исследования нанотехнологий и Джэксонский  
государственный университет, Джэксон, Миссисипи 39217, США

## ТАУТОМЕРИЯ 4-ГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИНОВ, КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Исследована таутомерия 4-гидразинохиназолина и его производных. Проведен теоретический расчет геометрии и термодинамических параметров с использованием

програми Gaussian 03, метода MP2 и стандартного базисного набору 6-31G(d). Проаналізована и сопоставлена енергія и относительная устійчивість таутомерів в газовій фазі. Оцінено вплив розчинників (1,4-діоксан, уксусная кислота, етанол и вода) на таутомерное равновесие с использованием PCM. Установлено, что растворители вносят незначительный эффект в изменение относительной стабильности.

Во всех случаях 4-гидразинохиназолин существует преимущественно в виде аміно форми. Изучено изменение дипольных моментов. Рассчитаны ангармонические колебания для незамещенного 4-гидразинохиназолина. Полученные данные сопоставлены с экспериментом. Проведено соотнесение полос для ИК-спектров. Рассчитанные длины волн и их интенсивности для аміно форми хорошо согласуются с экспериментальными.

*Ключевые слова:* таутомер; 4-гидразинохиназолин; ab initio; ИК-спектры; ангармоническое приближение.

Тетяна Ю. Сергеева,<sup>1,3</sup> О. Ю. Воскобойник,<sup>2</sup> Сергій І. Оковитий,<sup>1,3</sup>  
С. І. Коваленко,<sup>2</sup> Єжи Лещинський<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26,  
Запоріжжя 69035, Україна

<sup>3</sup>Міждисциплінарний центр дослідження нанотоксичності, Дж. Ексонський державний  
університет, Дж. Ексон, Міссісіпі 39217, США

## ТАУТОМЕРІЯ 4-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІНІВ, КОЛИВАЛЬНІ СПЕКТРИ ТА КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ

Досліджено таутомерію 4-гідразінохіназоліну та його похідних. Проведено теоретичний розрахунок геометрії і термодинамічних параметрів з використанням програми Gaussian 03, методу MP2 і стандартного базисного набору 6-31G (d). Проаналізовано і співставлено енергію та відносну стійкість таутомерів у газовій фазі. Оцінено вплив розчинників (1,4-діоксан, оцтова кислота, етанол і вода) на таутомерну рівновагу з використанням PCM. Встановлено, що розчинники вносять незначний ефект у зміну відносної стабільності.

У всіх випадках 4-гідразінохіназолін існує переважно у вигляді аміно форми. Вивчено зміну дипольних моментів. Розраховані ангармонічні коливання для незамещеного 4-гідразінохіназоліну. Отримані дані співставлені з експериментом. Проведено віднесення смуг для ІЧ-спектрів. Розраховані довжини хвиль та їх інтенсивності для аміно форми добре узгоджуються з експериментом.

*Ключові слова:* таутомер; 4-гідразінохіназолін; ab initio; ІЧ-спектри; ангармонічне наближення.

## References

1. Karpenko, O. V., Kovalenko, S. I., Chekotylo, O. O., Shishkina, S. V. A new one-step synthesis of 1,2,4-triazino[2,3-c]quinazolines. *Heterocycles*, 2007, vol. 71, no. 3, p. 619-626.
2. Hariharan, P. C., Pople, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Acta.*, 1973, vol. 28, no. 3, p. 213-222.
3. Moller, C., Plesset, M. S. Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Phys. Rev.*, 1934, vol. 46, p. 618-622.
4. GaussView 3.0, Gaussian Inc., Carnegie Office, Park, Pittsburgh, PA 15106, USA.
5. Gorelsky, S. I. SWizard Program, Revision 2.0, York University: Ontario, 2001, <http://www.obbligato.com/software/swizard/>
6. Mohamed, A. A., El-Harby, A. W. Substituent effect on the amino-imino tautomerism of aminothiazoles. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 2008, vol. 849, no. 1, p. 52-61.

7. Jalilian, M. R., Zahedi-Tabrizi, M. The most stable tautomer of 3-amino-1,2,4-triazin-5-one and its structural geometry. *Spectrochimica Acta Part A*, 2008, vol. 70, no. 5, p. 1020-1024.

8. Afifi, M. S., Farag, R. S., Shaaban, I. A., Wilson, L. D., Zoghaib, W. M., Mohamed, T. A. Infrared and NMR spectra, tautomerism, vibrational assignment, normal coordinate analysis, and quantum mechanical calculations of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2013, vol. 111, p. 277-289.

9. Srivastava Rajesh, K., Narayan, V., Kumar, A., Prasad, O. Theoretical Studies on the Isomers of Quinazolinone by first Principles. *Research Journal of Recent Sciences*, 2012, vol. 1, no. 3, p. 11-18.

10. Prasad, O., Sinha, L., Kumar, N. Theoretical Raman and IR spectra of tegafur and comparison of molecular electrostatic potential surfaces, polarizability and hyperpolarizability of tegafur with 5-fluoro-uracil by density functional theory. *J. At. Mol. Sci.*, 2010, vol. 1, p. 201-214.

11. Jahubar Ali, A., Thangarasu, S., Athimoolam, S., Asath Bahadur S. Experimental And Theoretical Vibrational Spectra, Factor Group Analysis And Quantum Chemical Calculations Of Creatininium Benzoate. *International Journal of ChemTech Research*, 2013, vol. 5, no 4, p. 1694-1706.

12. Panicker, C. Y., Varghese, H. T., Ambujakshan, K. R., Mathew, S., Ganguli, S., Nanda, A. K., Alsenoy, C. V., Mary, Y. S. Vibrational spectra and computational study of 3-amino-2-phenyl quinazolin-4(3H)-one. *Journal of Molecular Structure*, 2010, vol. 963, p. 137-144.

13. Coates, J., Meyers, R. A. *Introduction to Infrared Spectrum, A Practical Approach*, Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 2000, p. 23.

14. Roeges, N. P. G. *A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Compounds*, New York: Wiley, 1994, p. 356.

*Надійшла до редколегії 03.04.13*

УДК 547.892

Александр А. Гапонов

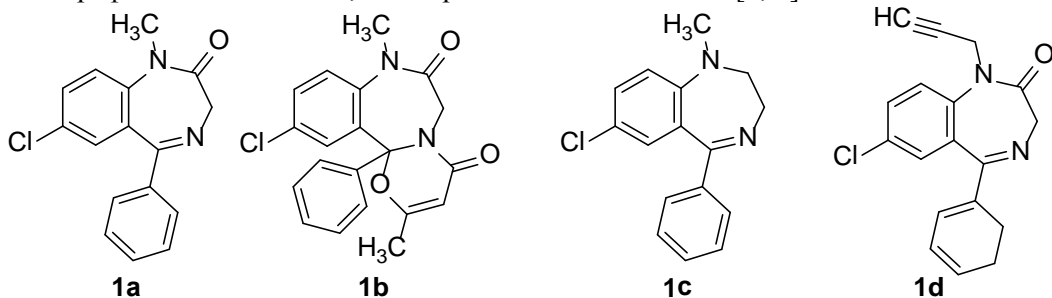
*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина***РЕАКЦИЯ КВАТЕРНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНОВ-2**

Показано, что алкилирование 1-алкил-4-метил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2 алкилгалогенидами приводит к образованию четвертичных солей. Установлено, что в отличие от алкилирования незамещенных в положении 1 1,5-бензодиазепинов-2, для протекания реакции кватернизации необходим большой избыток алкилгалогенида и длительное (18-46 ч) кипячение в бензоле. Четвертичные соли выделены с выходом 45-77% в виде кристаллических осадков или масел. На выход четвертичных солей существенное влияние оказывает природа алкилгалогенида и заместителя в положении 4. Не удалось получить четвертичные соли, используя в качестве субстратов 1-алкил-4-фенил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2, даже при кипячении с иодистым метилом в бензоле в течение 80 ч. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью данных ИК-спектров и спектров ЯМР <sup>1</sup>H.

*Ключевые слова:* 1,5-дигидробензодиазепинов-2; алкилирование; кватернизация.

**Введение.** Среди используемых в настоящее время в медицине психотропных средств особое место занимают транквилизаторы – производные 1,4-бензодиазепинов. Спектр их фармакологического действия характеризуется значительной широтой и многообразием терапевтических эффектов. Многие представители этого класса занимают ведущее место в арсенале транквилизирующих средств и используются для лечения не только нервно-психических расстройств, но и в хирургии, гинекологии, акушерстве, педиатрии и других областях медицины. Еще в начале 60-х годов XX века в медицине в качестве эффективных транквилизирующих препаратов начали использоваться соединения, полученные в результате изучения реакции алкилирования 1,4-бензодиазепинов. Проведенные фармакологические испытания синтезированных соединений выявили интересную закономерность – увеличение физиологической активности при замещении у атома азота N1 атома водорода на алкильную группу. Это позволило создать препараты, нашедшие широкое применение в лечебной медицине – диазепам (**1a**), кетазолам (**1b**), медазепам (**1c**), пиназепам (**1d**) и др.

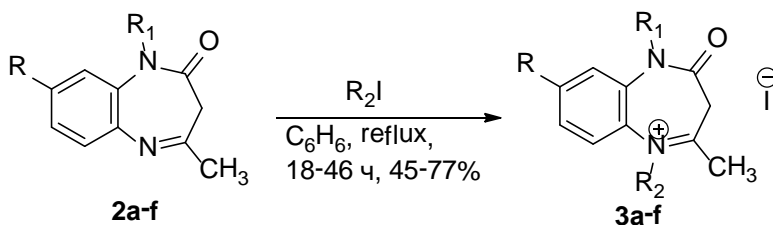
Наиболее подробно фармакологические свойства препаратов, связь между структурой и физиологической активностью 1,4-бензодиазепинов рассмотрены в монографиях А. Богатского, С. Андронати и Н. Головенко [1; 2].



\* Corresponding author: Tel.: +380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: gaponov\_aa@mail.ru

**Результаты и их обсуждение.** Ранее были изучены реакции незамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с алкилирующими агентами, которые привели к образованию соответствующих N1-алкил-1,5-бензодиазепинонов-2 [3; 4].

С целью синтеза новых потенциально биологически активных соединений было исследовано алкилирование 1-алкил-4-метил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 (**2a-f**) с помощью иодистых метила и этила, в результате получены четвертичные соли (**3a-f**). Интерес к реакции кватернизации обусловлен тем, что перевод нейтральных азотсодержащих гетероциклических соединений в четвертичные соли изменяет соотношение гидрофильность / липофильность веществ, что имеет существенное значение для процессов связывания с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, при поступлении в клетки и распределении между тканями [2].



R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (**2a**, **3a**), R = H, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (**2b**, **3b**),  
 R = H, R<sub>1</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-н, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (**2c**, **3c**), R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**2d**, **3d**),  
 R = H, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**2e**, **3e**), R = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (**2f**, **3f**)

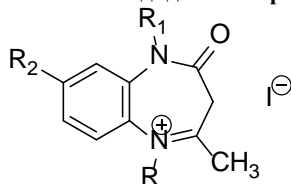
Оказалось, что в отличие от алкилирования незамещенных в положении 1 1,5-бензодиазепинонов-2 [3; 4], для протекания реакции кватернизации необходим больший избыток алкилгалогенида (соотношение субстрат – алкилгалогенид = 1:10) и длительное (18-46 ч) кипячение в бензоле. Четвертичные соли выделены с выходом 45-77% в виде кристаллических осадков или масел, которые закристаллизовывались при растирании с эфиром или гексаном. Установлено, что на выход четвертичных солей существенное влияние оказывает природа алкилгалогенида и заместителя в положении 4. При использовании иодистого этила выход продуктов реакции заметно ниже, чем в случае иодистого метила, несмотря на значительно более длительное проведение реакции. В то же время не удалось получить четвертичные соли, используя в качестве субстратов 1-алкил-4-фенил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепиноны-2, даже при кипячении с иодистым метилом в бензоле в течение 80 ч. Вероятно, это связано с блокировкой атома азота N5 объемным фенильным заместителем, расположенным у атома C4.

Состав и строение синтезированных соединений (**3a-f**) были подтверждены спектральными данными.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных четвертичных солей можно проиллюстрировать на примере иодидов (**3a**, **3б**). Протоны бензольного кольца соединений (**3a**, **3б**) представлены в виде двух мультиплетных сигналов в области 7.96-8.02 и 7.62-7.68 м.д., а также 7.94-8.10 и 7.60-7.76 м.д. соответственно (табл. 1). В отличие от спектров ЯМР <sup>1</sup>H исходных бензодиазепинонов-2 (**2a**, **2b**), в которых протоны метиленовой группы представлены в виде двух дублетов [3; 4], протоны метиленовой группы солей (**3a**, **3б**) проявляются в виде синглетов в области 5.03 и 4.93 м.д. соответственно. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (**3a**) протоны метильных групп при атомах азотов N1 и

N5 резонируют в виде синглета в области 4.02 м.д. Протоны метильной группы соли (**3b**) при атоме азота N5 проявляются в виде синглета в области 3.92 м.д.; этильный заместитель при атоме N1 представлен квадруплетом метиленовых протонов в области 4.52 м.д. и триплетом протонов метильной группы в области 1.28 м.д. Характерной особенностью этих спектров является тот факт, что появление положительного заряда на атоме азота N5 вызывает сильное смещение в область слабого поля сигналов ароматических протонов, протонов метиленовой группы, а также метильной группы в положении 4 по сравнению с сигналами аналогичных протонов исходных 1,5-бензодиазепинов-2 (**2a**, **2b**).

Таблица 1

Параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$  иодидов четвертичных солей (**3a**, **3b**)

№ соединения	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., ДМСО- $d_6$
<b>3a</b>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7.96-8.02 (м, 2H, H аром.), 7.62-7.68 (м, 2H, H аром.), 5.03 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.02 (с, 6H, N <sub>1</sub> CH <sub>3</sub> + N <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.43 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3b</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	7.94-8.10 (м, 2H, H аром.), 7.60-7.76 (м, 2H, H аром.), 4.93 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.52 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.93 (с, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 2.41 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.28 (т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

Для ИК-спектров четвертичных солей (**3a-f**) наиболее характерными являются полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1720-1690  $\text{cm}^{-1}$  и полосы поглощения связей C=N (1635-1610  $\text{cm}^{-1}$ ) [5; 6], которые смещены по сравнению со спектрами исходных N1-алкилсодержащих 1,5-бензодиазепинов-2 (**2a-f**) в область более высоких частот, что обусловлено появлением положительного заряда на атоме азота N5.

Таким образом, присутствие электронодонорных групп в структуре исходных соединений (**2a-e**), по-видимому, увеличивает электронную плотность у атома азота N5 и повышает его основность, а также понижает кислотные свойства метиленовой группы, что способствует протеканию реакции по атому азота N5.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре Specord-75 IR для образцов твердых соединений в таблетках бромистого калия. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на радиоспектрометре Varian VXR с рабочей частотой генератора 400 МГц для растворов соединений в дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

**Общая методика получения иодидов четвертичных солей (3a-f).** К раствору 2 ммоль соответствующего N1-алкил-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2a-f**) в 5 мл бензола прибавляли 20 ммоль иодистого алкила (иодистого метила или иодистого этила). Смесь кипятили в течение 18-46 ч, растворитель упаривали. Маслообразный остаток закристаллизовывали при растирании с гексаном или диэтиловым эфиром, образовавшиеся кристаллы промывали диэтиловым эфиром,

бензолом и очищали перекристаллизацией из этанола. В случае соли (3a) после упаривания бензола образовавшийся осадок промывали диэтиловым эфиром, бензолом и перекристаллизовывали из этанола.

**Иодид 1,4,5-триметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3a).** Выход 77 %, т. пл. 232-233 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3015, 1720, 1610, 1540, 1470, 1305, 1160, 760.

**Иодид 1-этил-4,5-диметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3b).** Выход 71 %, т. пл. 213-215 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3040, 1720, 1615, 1535, 1480, 1365, 1165, 770.

**Иодид 1-н-пропил-4,5-диметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3c).** Выход 58 %, т. пл. 237-239 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3030, 1715, 1615, 1535, 1470, 1355, 1160, 760.

**Иодид 1,4-диметил-5-этил-1,5-бензодиазепинона-2 (3d).** Выход 49 %, т. пл. 187-189 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3020, 1705, 1615, 1545, 1470, 1350, 1165, 760.

**Иодид 1,5-диэтил-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (3e).** Выход 45 %, т. пл. 185-187 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3060, 1690, 1630, 1470, 1385, 1265, 1080, 770.

**Иодид 8-хлор-1,4,5-триметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3f).** Выход 75 %, т. пл. 207-208 °С. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3025, 1710, 1635, 1460, 1365, 1150, 765.

### Библиографические ссылки

1. Андронати С. А. Медицинская химия. Структура, свойства, молекулярные механизмы действия биологически активных веществ / С. А. Андронати. – Одесса, 2006. – 132 с.

2. Богатский А. В. Транквилизаторы. 1,4- Бензодиазепины и родственные структуры / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко. – К., 1980. – 280 с.

3. Гапонов А. А. Взаимодействие производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с алкилирующими агентами / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: “Хімія”. – 2010. – Вип. 16. – С. 99-104.

4. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3 (2H) benzo [2,3 b] diazepines-1,5 ones-2 / D. Vernin, H. Domloi, C. Siv et al. // Chem. Scripta. – 1980. – Vol. 16. – P. 157-162.

5. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами. – М.: ИЛ, 1963. – 592 с.

6. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М.: Мир, 1965. – 216 с.

Aleksandr A. Gaponov

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

## REACTIONS OF 2,3-DIHYDRO-1,5-BENZODIAZEPINONES-2 DERIVATIVES QUATERNIZATION

Alkylation of 1-alkyl-4-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepinones-2 with alkyl halides is shown to result in the formation of quaternary salts. In contrast to 1,5-benzodiazepinones-2, unsubstituted at position 1, quaternization of 1-alkyl-derivatives requires larger excess of alkyl halide and prolonged (18-46 h) boiling in benzene. Quaternary salts are obtained in yields 45-77% as crystalline deposits or oils which crystallized upon grinding with ether or hexane. The yields depended on the nature of alkyl halide and the substituent at position 4. The yields obtained with ethyl iodide were notably lower compared to those with methyl iodide, and the reactions were significantly slower. At the same time, quaternization of 1-alkyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepinones-2 did not proceed even upon boiling in benzene with methyl iodide for 80 h.

*Key words:* 1,5-dihydrobenzodiazepinone-2; alkylation; quaternization.

Олександр О. Гапонов

Дніпропет ровський національний університ ет імені Олесея Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропет ровськ 49010, Україна

## РЕАКЦІЯ КВАТЕРНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 2,3-ДИГІДРО-1,5- БЕНЗОДІАЗЕПІНОНІВ-2

Показано, що алкілювання 1-алкіл-4-метил-2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінон-2 алкілгалогенідами приводить до утворення четвертинних солей. Встановлено, що на відміну від алкілювання незаміщених в положенні 1 1,5-бензодіазепінон-2 реакція кватернізації протікає за умов використання значного надлишку алкілгалогеніду та тривалого (18-46 год) кип'ятіння в бензолі. Четвертинні солі отримані з виходом 45-77% у вигляді кристалічних осадів або масел. На вихід четвертинних солей значну роль відіграє характер алкілгалогеніду та замісника в положенні 4. Не вдалося отримати четвертинні солі при використанні в якості субстратів 1-алкіл-4-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінон-2, навіть при кип'ятінні в бензолі протягом 80 год. Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою даних ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР <sup>1</sup>H.

*Ключові слова:* 1,5-дигідробензодіазепінон-2; алкілювання; кватернізація; будова.

### References

1. Andronati, S. A. *Meditsinskaya himiya. Struktura, svoystva, molekulyarnyie mehanizmyi deystviya biologicheski aktivnyih veschestv*, Odessa: Astroprint, 2006, 132 p.
2. Bogatskiy, A.V., Andronati, S.A., Golovenko, N.Ya. *Trankvilizatoryi. 1,4-Benzodiazepinyi i rodstvennyie strukturyi*, Kiev, 1980, 280 p.
3. Gaponov, A. A. *Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-2-benzodiazepinonov with alkylating agents*. *Visn. Dnipropetr. Univ.:* *Khim.*, 2010, no. 16, p. 99-104.
4. Vernin, D., Domloi, H., Siv, C., Metzger, J., Archavlis, A., Llinas, J. R. *Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3-(2H)benzo[2,3-b]diazepines-1,5-ones-2*. *Chem. Scripta*, 1980, no. 16, p. 157-162.
5. Bellami, L. *Infrakrasnyie spectryi slognuch molekul*, Moscow: IL, 1963, 592 p.
6. Nakanisi, K. *Infrakrasnyie spectryi i stroenie organicheskikh soedinenij*, Moscow: Mir, 1965, 216 p.

*Надійшла до редколегії 15.03.13*



УДК 547.217.1

Татьяна С. Оковитая, Игорь Н. Тарабара\*

*Днепропетровский национальный университет имени Олеса Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина*

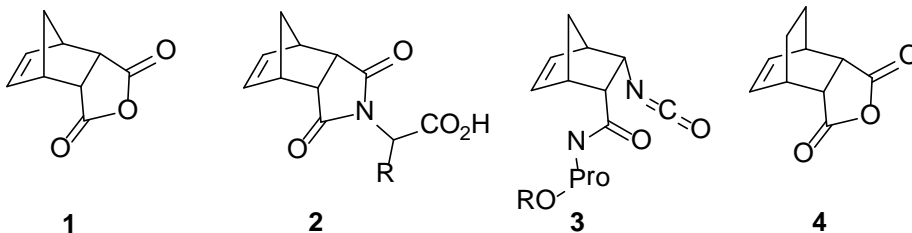
## СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]УНДЕЦ-8-ЕН-4-ИЛ)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

На основе доступного 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-диона синтезирована новая 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота. Изучено поведение последней в ряде стандартных для карбоновых кислот реакций: осуществлен синтез хлорангидрида кислоты, получены простые амидные производные, показана возможность трансформации карбоксильной группы в изоцианатную в классических условиях перегруппировки Курциуса, а также осуществлен синтез новых каркасных мочевины. Следует отметить, что термическая перегруппировка азидов данного ряда, как и полученных ранее на основе эндикового ангидрида, протекает с сохранением напряженной двойной связи. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-спектров и спектров ЯМР <sup>1</sup>H.

*Ключевые слова:* 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-дион; 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота; амид; азид; перегруппировка Курциуса.

**Введение.** Продукты конденсации эндикового ангидрида (1) с аминокислотами – 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-4-ил)карбоновые кислоты – достаточно широко представлены в научной литературе. В частности, Кохом с сотр. при получении бициклических аналогов талидомида охарактеризованы соединения (2, R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) и продукты их взаимодействия с аммиаком [1].

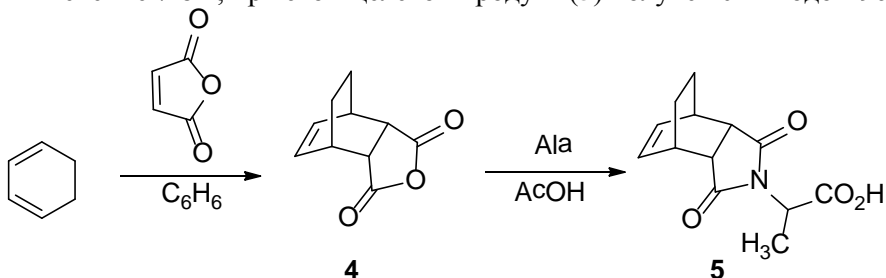
Позже изучены реакции ангидрида (1) с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, аланина, фенилглицина, валина, изолейцина, серина и цистина, взятых в рацемической и оптически активной формах [2]. Важные продукты получены на основе эфиров пролина [3; 4], в их числе – конформационно жесткие аналоги энзимов, пептиды, псевдопептиды и синтоны для их создания, в частности, соединения (3) [5].



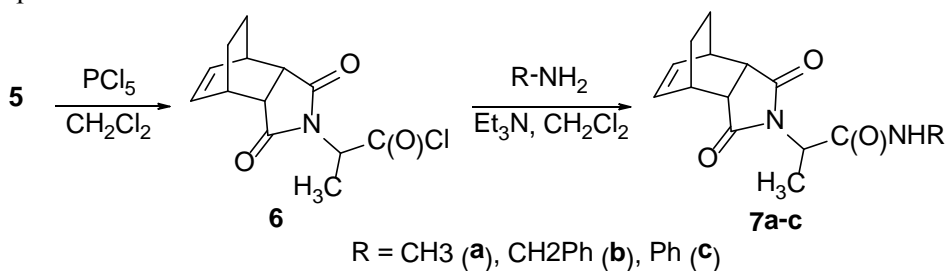
Ряд работ в этой области выполнен ранее и на нашей кафедре, на основе молекул типа (2) получен обширный ряд новых амидов, мочевины, уретанов [6-8]. С другой стороны, мы не нашли ни одной работы, посвященной производным, синтезированным на основе аналога (1) – 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-диона (4). Это и определило цель данного исследования – синтез и изучение реакционной способности 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты.

\* Corresponding author: Tel.: 380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: igor\_nt@mail.ru

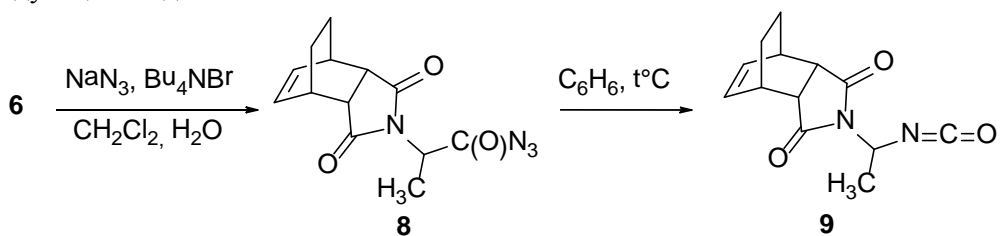
**Результаты и их обсуждение.** 4-Оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-дион (**4**) синтезирован по классической методике [9] реакцией 1,3-циклогексадиена с малеиновым ангидридом в бензоле. Конденсацию ангидрида (**4**) с аланином проводили в стандартных условиях – кипячением в избытке ледяной уксусной кислоты в течение 7-8 ч; при этом целевой продукт (**5**) получен с выходом 96%.



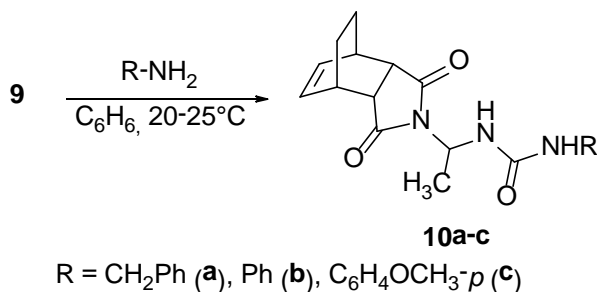
Далее при действии небольшого избытка пентахлорида фосфора в хлористом метиле кислота (**5**) легко трансформирована в хлорангидрид (**6**), который в реакциях с рядом простых аминов в присутствии триэтиламина превращен в амиды (**7a-c**); структура последних подтверждена с помощью данных ИК-спектров и спектров ЯМР <sup>1</sup>H.



При действии на хлорангидрид (**6**) азиды натрия в двухфазной среде с выходом, близким к количественному, синтезирован соответствующий азид (**8**); вследствие лабильности соединений данного типа последний не подвергался дополнительной очистке, а сразу после простой обработки использовался на следующей стадии.



Кипячением азиды (**8**) в бензоле в течение 1-1,5 ч получен изоцианат (**9**), структура которого косвенно подтверждена превращением в соответствующие мочевины (**10 a-c**); для последних также записаны спектры ЯМР <sup>1</sup>H.



Таким образом, в работе продемонстрированы синтетические возможности нового продукта конденсации 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-диона с аланином (**5**). В целом, поведение этого соединения практически ничем не отличается от аналогов – производных эндикового ангидрида (**1**). Вместе с тем, возможно, замена биогенного «норборненового» каркаса на бицикло[2.2.2]-октановую систему приведет к возникновению новых биологических свойств соединений данного ряда.

#### Експериментальна частина

ИК-спектры измеряли на спектрометре Nicolet Impact-400 для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записывали на радиоспектрометре Bruker с рабочей частотой генератора 400 МГц для растворов соединений в DMSO с использованием TMC в качестве внутреннего стандарта. Контроль над протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – смесь этилацетат–гексан (2:1), проявитель – пары йода.

**4-Оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-дион (4)** синтезирован с выходом 72 % по методике, приведенной в [9].

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановая кислота (5)**. Смесь 18.0 г (0.10 моль) ангидрида (**4**) и 9.0 г (0.10 моль) 2-аминопропановой кислоты кипятили в 60 мл ледяной уксусной кислоты до окончания реакции (данные ТСХ). Избыток уксусной кислоты удаляли в вакууме, к остатку добавляли воду, выпавшую кислоту отфильтровывали, тщательно промывали на фильтре водой, высушивали на воздухе и кристаллизовали из бензола или 2-пропанола. Выход 24.0 г (96.4 %), т. пл. 131-132 °С.

**Хлорангидрид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты (6)**. К суспензии 16.0 г (0.064 моль) кислоты (**5**) в 40-50 мл сухого хлористого метилена при перемешивании и внешнем охлаждении ледяной водой постепенно добавляли 17.4 г (0.083 моль) пентахлорида фосфора; при этом кислота (**5**) растворялась с образованием прозрачного раствора. После окончания реакции (2.5-3 ч, данные ТСХ) раствор упаривали наполовину, к остатку добавляли 50-60 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали, кратковременно высушивали в вакууме водоструйного насоса и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. Выход 13.9 г (81.3 %), т. пл. 84-85 °С.

**Общая методика получения амидов, производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты (7 а-с)**. К перемешиваемой смеси 2.8 ммоль соответствующего амина и 0.50 мл (3.6 ммоль) сухого триэтиламина в 10 мл сухого хлороформа добавляли в один прием 0.75 г (2.8 ммоль) хлорангидрида (**6**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до окончания реакции (данные ТСХ), летучие продукты удаляли в

вакууме, остаток послідовально промивали водою, розбавленою мінеральною кислотою, 5 %-ним розчином гідрокарбонату натрію, висушували і кристалізували із 2-пропанолу.

**N-Метил-2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропанамід (7a).** Вихід 68.4 %, т. пл. 114-115 °С. ІК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3330, 1770, 1690, 1655, 1570, 1245.

**N-Бензил-2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропанамід (7b).** Вихід 83.5 %, т. пл. 124-126 °С. ІК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3350, 1758, 1695, 1660, 1580, 1536, 1290. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.76 (м, 1H, NH), 7.32 (м, 5H, H<sub>аром.</sub>), 6.01 (м, 2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.64 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.48 (к, 1H, CH), 3.30 (м, 2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.26 (м, 2H, H<sup>7</sup>, H<sup>1</sup>), 1.68 (м, 2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>11s</sup>), 1.52 (м, 2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>11a</sup>), 1.30 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

**N-Феніл-2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропанамід (7c).** Вихід 81.7 %, т. пл. 163-165 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8.94 (м, 1H, NH), 7.80-7.64 (м, 5H, H<sub>аром.</sub>), 5.96 (м, 2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.60 (к, 1H, CH), 3.58 (м, 2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.46 (м, 2H, H<sup>7</sup>, H<sup>1</sup>), 1.72 (м, 2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>11s</sup>), 1.60 (м, 2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>11a</sup>), 1.32 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

**2-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропанойл азид (8).** К інтенсивно перемішуваною суміші 7.0 г (26.2 ммоль) хлорангідрида (6) і 0.05 г (0.15 ммоль) ТБАБ в 40 мл сухого хлористого метилена при зовнішньому охолодженні холодною водою по краплям додавали розчин 2.2 г (33.8 ммоль) азиду натрію в 5-6 мл води і продовжували перемішування до закінчення реакції (данні ТСХ). Органічний шар відділяли, промивали водою, короткочасно висушували прокаленим сульфатом магнія і видаляли хлористий метилен в вакуумі водоструйного насоса без зовнішнього нагрівання. Утворений твердий залишок одразу ж використовували без додаткової очистки на наступній стадії; вихід 7.0 г (97.2 %).

**Обща методика отримання мочевин, похідних 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропанової кислоти (10 а-с).** Отриманий на попередній стадії азид (8, 7.0 г, 26 ммоль) розчиняли в 30 мл абсолютного бензолу і обережно кип'ятили отриману суміш до закінчення виділення азоту (1.0-1.5 ч). Після охолодження отриману суміш розділяли на три частини і до кожної частини без перемішування додавали 8.5 ммоль відповідного аміна. При цьому практично одразу ж спостерігалося утворення осаду, супроводжується підвищенням температури реакційної суміші до 35-40 °С. На наступний день утворився осадок відфільтровували, промивали бензолом, висушували і двічі кристалізували із 2-пропанолу.

**1-[1-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-бензилмочевина (10a).** Вихід 81.5 %, т. пл. 144-146 °С. ІК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3380, 3360, 1770, 1720, 1670, 1550, 1250.

**1-[1-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-фенілмочевина (10b).** Вихід 73.1 %, т. пл. 178-180 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8.92 (м, 1H, NH), 7.84-7.70 (м, 5H, H<sub>аром.</sub>), 7.26 (м, 1H, NH), 5.98 (м, 2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.74 (к, 1H, CH), 3.52 (м, 2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.41 (м, 2H, H<sup>7</sup>, H<sup>1</sup>), 1.84 (м, 2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>11s</sup>), 1.66 (м, 2H, H<sup>10a</sup>, H<sup>11a</sup>), 1.30 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

**1-[1-(3,5-Діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)етил-3-(4-метоксифеніл)мочевина (10c).** Вихід 76.8 %, т. пл. 193-195 °С.

**Библиографические ссылки**

1. Thalidomid-Analoga, 3.Mitt / H. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Linder // *Mh. Chem.* – 1971. – Bd.102. – P. 609-621.
2. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers / S.C.G. Biagini, S.M. Bush, V.C. Gibson et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol.51. – № 26. – P.7247-7262.
3. Jones I.G. Synthesis of Enantiomerically Pure, All Syn, Tetra and Pentasubstituted Cyclopentanes by the Desymmetrisation of Endo-Norborn-5-ene-2,3-dicarboxylic Anhydrides / I.G. Jones, W. Jones, M. North // *Synlett.* – 1997. – № 12. – P. 1478-1480.
4. Jones I.G. The Synthesis of Conformationally constrained Analogues of the ACE Inhibitor Idrapril / I.G. Jones, W. Jones, M. North // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 55. – № 1. – P. 279-290.
5. Synthesis of Peptides and Pseudopeptides Incorporating an Endo-(2S,3R)-norborn-5-ene Residue as a Turn Inducer / D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, I.G. Jones et al. // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – P. 1496-1504.
6. Синтез и эпоксирирование амидов бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И.Н. Тарабара, М.Ю. Яровой, А.К. Исаев, Л.И. Касьян // *Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія».* – 2002. – Вип. 7. – С. 36-41
7. Синтез и некоторые реакции азида бицикло[2.2.1.]гепт-2-ен-эндо,эндо-5,6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И.Н. Тарабара, М.Ю. Яровой, Л.И. Касьян, Я.С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2003. –Т. 39, вып. 11. – С. 1745-1746.
8. Тарабара И.Н. Новые мочевины с норборненовым фрагментом / И.Н. Тарабара, Я.С. Бондаренко, Л.И. Касьян // *Вопр. химии и хим. технологии.* 2004. – № 3. – С. 45-49.
9. Голодников Г.В. Практикум по органическому синтезу / Г.В. Голодников, Т.В. Мандельштам – Л., 1976. – 376 с.

Tetiana S. Okovyntaya, Igor N. Tarabara

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

**SYNTHESIS AND SOME REACTIONS OF  
2-(3,5-DIOXO-4-AZATRICYCLO[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]UNDEC-8-ENE-4-YL)-  
PROPANOIC ACID**

Novel 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-4-yl)propanoic acid was synthesized from easily accessible starting material, 4-oxatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-3,5-dione. Chemical reactivity of the title was investigated. In particular, it was converted into the corresponding acyl chloride and simple amides. Curtius rearrangement of the acyl azide delivered an isocyanate, which was then transformed into a series of polycyclic ureas. Noteworthy, the thermal rearrangement of the azide underwent without interference from the strained double bond present in the parent compound.

*Keywords:* 4-oxatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-3,5-dione; 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-4-yl)propanoic acid; amide; azide; Curtius regrouping.

Тетяна С. Оковита, Ігор М. Тарабара

*Дніпропет ровський національний університ ет імені Олеса Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропет ровськ 49010, Україна***СИНТЕЗ І ДЕЯКІ РЕАКЦІЇ  
2-(3,5-ДІОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]УНДЕЦ-8-ЕН-4-  
ІЛ)ПРОПАНОВОЇ КИСЛОТИ**

На основі доступного 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-діона синтезовано нову 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-іл)пропанову кислоту. Досліджено поведінку останньої в ряді стандартних для карбонових кислот реакцій: здійснено синтез хлорангідриду кислоти, отримано прості амідні похідні, показано можливість трансформації карбоксильної групи в ізоціанатну в класичних умовах перегрупування за Курциусом, а також здійснено синтез нових каркасних сечовин. Слід відзначити, що термічне перегрупування азидів даного ряду, як и отриманих раніше на основі ендикового ангідриду, перебігає зі збереженням напруженого подвійного зв'язку. Структуру синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ-спектрів і спектрів ЯМР <sup>1</sup>H.

*Ключові слова:* 4-оксатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-3,5-діон; 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-іл)пропанова кислота; амід; азид; перегрупування за Курциусом.

**References**

1. Koch, H., Kotlan, J., Farkouh, E., Linder M. Thalidomid-Analoga, 3.Mitt. Mh. Chem., 1971, 102, p. 609-621.
2. Biagini, S. C. G., Bush, S. M., Gibson, V. C. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers. Tetrahedron Lett., 1995, 51, no. 26, p. 7247-7262.
3. Jones, I. G., Jones, W., North, M. Synthesis of Enantiomerically Pure, All Syn, Tetra and Pentasubstituted Cyclopentanes by the Desymmetrisation of Endo-Norborn-5-ene-2,3-dicarboxylic Anhydrides. Synlett., 1997, no. 12, p. 1478-1480.
4. Jones, I. G., Jones, W., North, M. The Synthesis of Conformationally constrained Analogues of the ACE Inhibitor Idrapril. Tetrahedron Lett., 1999, 55, no. 1, p. 279-290.
5. Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B., Jones, I. G. Synthesis of Peptides and Pseudopeptides Incorporating an Endo-(2S,3R)-norborn-5-ene Residue as a Turn Inducer. J. Org. Chem., 1998, 63, p. 1496-1504.
6. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Isaev, A. K., Kasyan, L. I. Synthesis and epoxidation amides of bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximidoacetic acids. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2002, no. 7, p. 36-41.
7. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Bondarenko, Ya. S., Kasyan, L.I. Synthesis and some reaction azide of bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximidoacetic acids. Russ. J. Org. Chem., 2003, 39, no. 11, p. 1745-1746.
8. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Kasyan L. I. New ureas of norbornene fragmebt containing. Vopr. khimii and khim. tekhnologii, 2004, no. 3, p. 45-49.
9. Golodnikov, G. V., Mandelshtam, T. V. Praktikum po organicheskomu sintezu, Leningrad, 1976, 376 p.

*Надійшла до редколегії 11.06.13*

УДК 547.312: 547.327

Ярослав С. Бондаренко\*

*Днепропетровский национальный университет имени Олеса Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина*

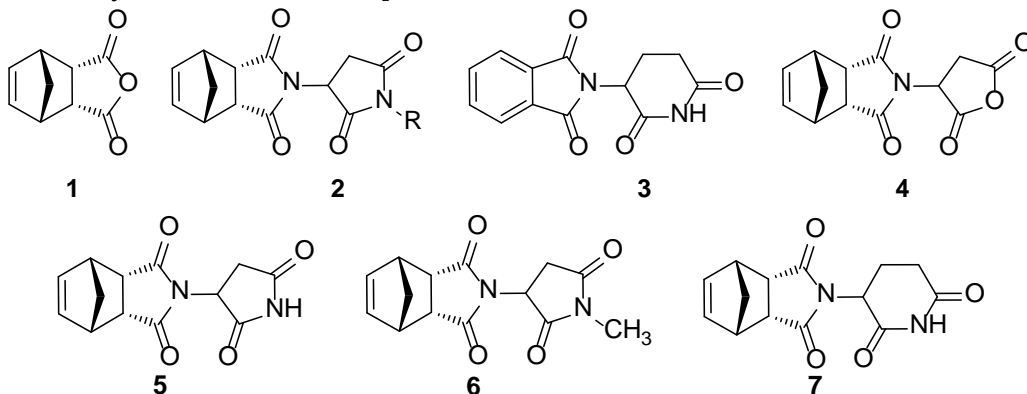
## ОСОБЕННОСТИ АМИНОЛИЗА АНГИДРИДА 2-(3,5-ДИОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]ДЕЦ-8-ЕН-4-ИЛ)- БУТАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ

Описан синтез ряда новых амидных и имидных производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты – продукта конденсации эндикового ангидрида и аспарагиновой кислоты. Проведено квантово-химическое изучение распределения электронной плотности в ангидриде выше упомянутой кислоты, результаты которого свидетельствуют о предпочтительности атаки нуклеофильным реагентом атома углерода карбонильной группы, находящейся во втором положении ангидридного цикла. Региохимическому протеканию реакции способствуют как зарядовый, так и орбитальный факторы. Приведены спектральные параметры полученных соединений.

*Ключевые слова:* аспарагиновая кислота; амидокислота; региохимия; AM1.

Введение. Ранее было показано, что продукты конденсации эндикового ангидрида (1) с аминокислотами могут выступать в качестве синтонов при получении биологически активных соединений [1-4]. С другой стороны, изучению реакций ангидрида (1) с эндогенными организму аминокислотами, в частности – аспарагиновой, уделено мало внимания в литературе.

Единственный пример исследования конденсации ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5,6-эндо-дикарбоновой кислоты с аспарагиновой кислотой касается получения аналогов (2) талидомида (3), в частности, были синтезированы ангидрид (4), имид (5) и метилзамещенный имид (6), изучена биологическая активность этих соединений [5; 6]. Также, было описано получение имида (7) на основе глутаминовой кислоты [7].

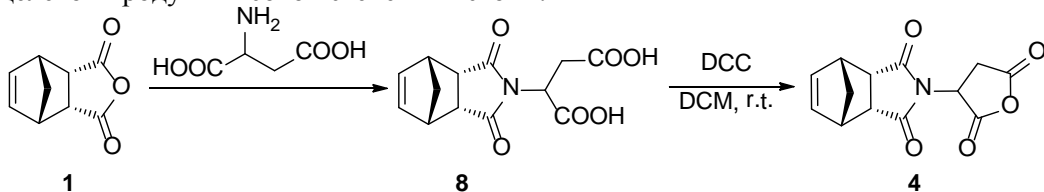


Целью данной работы является получение и изучение реакционной способности новых имидов (2) – производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты.

**Результаты и их обсуждение.** 2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)бутандиовая кислота (8) была получена кипячением эквимольных

\* Corresponding author: Tel.: 380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: yaroslav81@mail.ru

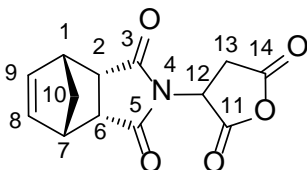
количество ангидрида (1) и 2-аминобутандиовой кислоты в ледяной уксусной кислоте [4]. Ангидрид (4) синтезирован с использованием предложенной нами ранее для аналогичных структур методики – путем обработки кислоты (8) эквимольным количеством дициклогексилкарбодиимида (DCC) в дихлорметане при комнатной температуре [7]. Применение этого метода позволило получить целевой продукт высокой степени чистоты.



Структура и особенности распределения электронной плотности ангидридного цикла (4) позволяет предполагать возможность протекания реакций нуклеофильного замещения по одному из двух атомов углерода карбонильных групп. С учетом полярного фактора следовало ожидать атаки нуклеофильных реагентов на атом углерода, приближенный к электроноакцепторному имидному заместителю. Квантово-химическое изучение проведенное в рамках метода AM1 [8; 9] для двух наиболее стабильных изомеров ангидрида (4) (табл. 1), подтверждает предпочтительность раскрытия ангидридного цикла путем атаки нуклеофила по атому C<sup>14</sup>, чему благоприятствуют и большая величина заряда на атоме карбонильной группы C<sup>14</sup> и меньший порядок связи C<sub>14</sub>=O.

Таблица 1

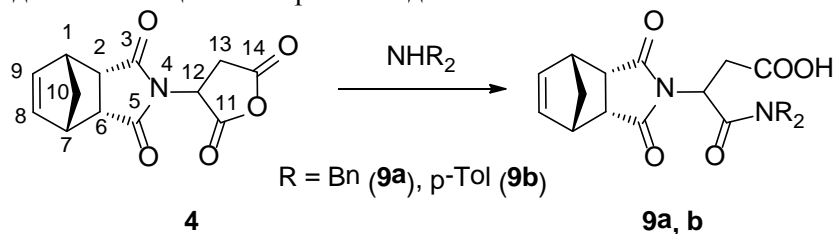
Геометрия и распределение электронной плотности в изомерах (4a, b) ангидрида (4)



Параметр	Изомер	4a E = -0,19961 ккал/моль	4b E = -0,19949 ккал/моль
E <sub>ВЗМО</sub> , eV		-10.3876	-10.5856
E <sub>НВМО</sub> , eV		-0.0639	-0.0703
ΔE, eV		10.3237	10.5153
%C <sub>14</sub> в НВМО		0.0936	0.0677
%C <sub>12</sub> в НВМО		0.1648	0.1149
Порядок C <sub>14</sub> =O		1.9002	1.9002
Порядок C <sub>12</sub> =O		1.9014	1.9023
Порядок C <sub>14</sub> -O <sub>15</sub>		0.9472	0.9474
Порядок C <sub>12</sub> -O <sub>15</sub>		0.9675	0.9675
Заряд C <sub>14</sub>		0.3570	0.3569
Заряд C <sub>12</sub>		0.3364	0.3360
Заряд O=C <sub>14</sub>		-0.2795	-0.2796
Заряд O=C <sub>12</sub>		-0.2772	-0.2755
Заряд O <sub>15</sub>		-0.2809	-0.2802
Разность зарядов C <sub>14</sub> =O		0.6365	0.6365
Разность зарядов C <sub>12</sub> =O		0.6136	0.6136
Разность зарядов C <sub>14</sub> -O <sub>15</sub>		0.6379	0.6379
Разность зарядов C <sub>12</sub> -O <sub>15</sub>		0.6173	0.6173



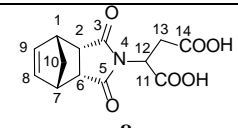
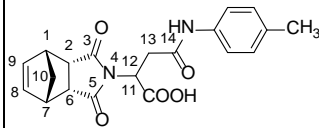
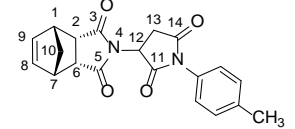
Проведено взаємодіє ангідриду (4) с амінами різної природи; отриман ряд нових амідокислот (9a, b), структура амідокислоти була (9b) підтверджена с допомогою спектральних даних.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , записаних для амідокислоти (9b), наряду с сигналами, относящимися к резонансу протонов каркасного фрагмента, присутствует группа сигналов, характеризующих резонанс протонов алифатических фрагментов и функциональных групп заместителей (табл. 2).

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений,  $\delta$ , м.д., КССВ, Гц

№ и структура соединения	H <sup>8</sup> , H <sup>9</sup>	H <sup>2</sup> , H <sup>6</sup>	H <sup>1</sup> , H <sup>7</sup>	H <sup>10s</sup> , H <sup>10a</sup>	H <sup>11</sup>	H <sup>12</sup>	H заместителя
 <b>8</b>	5.96	3.34	3.22 3.15	1.49	4.74 $^3J_{11,12}$ 6.1	2.41 1.83 $^2J_{12A,12B}$ 12.4	12.53 (2H, COOH)
 <b>9b</b>	5.97 5.85	3.39 3.35	3.23	1.50	5.00 $^3J_{11,12}$ 6.8	3.08 2.61 $^2J_{12A,12B}$ 15.6	12.36 (1H, COOH), 9.90 (1H, NH), 7.46 (2H, H аром.), 7.09 (2H, H аром.), 3.23 (3H, CH <sub>3</sub> )
 <b>10</b>	6.15 6.02	3.44	3.28	1.56	5.06 $^3J_{11,12}$ 4.5	3.14 3.07 $^2J_{12A,12B}$ 10.0	7.31 (2H, H аром.), 7.09 (2H, H аром.), 2.35 (3H, CH <sub>3</sub> )

Кипячением в безводном пиридине [7] амідокислота (9b) была превращена в соответствующий имид (10), структура которого подтверждена данными спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2).

### Експериментальная часть

ИК-спектры измеряли на спектрометре «UR-20» для образцов соединений в таблетках с бромидом калия. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на радиоспектрометре Varian (рабочие частоты генератора 200 МГц) для растворов соединений в ДМСО с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках "Silufol-UV-254", элюент – 1,4-диоксан, проявитель – пары йода.

**2-(3,5-Диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)бутандиовая кислота (8)** синтезирована по методике [4] из 10.00 г (0.061 моль) эндикового ангидрида и 8.11 г (0.061 моль) рацемической 2-аминобутандиовой кислоты. Выход 14.43 г (84.8%), т.пл. 172-173°C. ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3230, 1770, 1750, 1715, 1700, 1260, 720. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (200 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.53 ушс (2H, COOH), 5.96 м

(2H, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup>), 4.74 м (1H, H<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> 6.1), 3.34 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.22 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.15 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.41 дд (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> 6.1), 1.83 дд (1H, H<sup>12B</sup>), 1.49 д (2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>10a</sup>).

**Ангидрид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-ил)бутандиовой кислоты (4).** К раствору 2.79 г (0.01 моль) кислоты (8) в смеси безводных дихлорметана и диоксана (5:1) добавляли при перемешивании раствор 2.02 г (0.01 моль) DCC в 10 мл безводного дихлорметана и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Осадок образовавшейся дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали из безводного бензола. Выход 2.16 г (82.9%), т.пл. 161-163°C, R<sub>f</sub> 0.66.

**N-(*n*-Толлил)амид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты (9b).** К раствору 0.47 г (1.8 ммоль) ангидрида (8) в 10 мл сухого бензола при перемешивании добавляли 0.19 г (1.8 ммоль) *n*-толуидина и продолжали перемешивание до окончания реакции (данные ТСХ). Растворитель удаляли, остаток подвергали перекристаллизации из 2-пропанола. Выход 0.34 г (54.2%), т.пл. 186-187 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.36 ушс (1H, COOH), 9.90 с (1H, NH), 7.46 д (2H, H аром.), 7.09 д (2H, H аром.), 5.97 м (1H, H<sup>8</sup>), 5.85 м (1H, H<sup>9</sup>), 5.00 м (1H, H<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> 6.8), 3.39 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.35 м (1H, H<sup>6</sup>), 3.23 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.08 дд (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> 6.8, <sup>2</sup>J<sub>12,12</sub> 15.6), 2.61 дд (1H, H<sup>12B</sup>), 3.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 д (2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>10a</sup>).

**N-Бензиламид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты (9a).** Синтезирован по приведенной выше методике из 0.47 г (1.8 ммоль) ангидрида (8) с выходом 0.41 г (61.4%), т.пл. 178-179°C.

**N-(*n*-Толлил)имид 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты (10).** Раствор 0.48 г (1,3 ммоль) амидокислоты (9b) в 10 мл безводного пиридина кипятили до окончания реакции (данные ТСХ), пиридин удаляли в вакууме, остаток подвергали перекристаллизации из 2-пропанола. Выход 0.33 г (73.1%), т.пл. 238-240 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (200 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.31 д (2H, H аром.), 7.09 д (2H, H аром.), 6.15 м (1H, H<sup>8</sup>), 6.02 м (1H, H<sup>9</sup>), 5.06 м (1H, H<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> 4.5), 3.44 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>), 3.28 м (2H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.14 дд (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> 4.5, <sup>2</sup>J<sub>12,12</sub> 10.0), 3.07 дд (1H, H<sup>12B</sup>), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 д (2H, H<sup>10s</sup>, H<sup>10a</sup>).

### Библиографические ссылки

1. Синтез и эпоксирирование амидов бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И. Н. Тарабара, М. Ю. Яровой, А. К. Исаев, Л.И. Касьян // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2002. – Вип. 8. – С. 36-40.
2. Бондаренко Я. С. Азотсодержащие производные моно- и дикарбоновых кислот с норборненовым фрагментом : дис. ... кандидата хим. наук : 02.00.03 / Бондаренко Ярослав Сергеевич. – Д., 2007. – 286 с.
3. Синтез и эпоксирирование амидов α-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидо)пропионовой кислоты / И. Н. Тарабара, М. Ю. Яровой, Л. И. Касьян, Я. С. Бондаренко // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2003. – Вип. 9. – С. 35-41.
4. Тарабара И. Н. Новые мочевины с норборненовым фрагментом / И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко, Л. И. Касьян / Вопр. химии и хим. технологии. – 2004. – № 3. – С. 45-49.
5. Koch H. Thalidomid Analoga / H. Koch, J. Kotlan // Monatsh. Chem. – 1966. – Vol. 97. – N 6. – S. 1648-1659.
6. Koch H. Thalidomid Analoga, 2. Mitt / H. Koch, J. Kotlan, H. Braun // Monatsh. Chem. – 1967. – Vol. 98. – N 3. – S. 702-712.

7. Синтез и превращения новых производных 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)пентандиовой кислоты / Тарабара И. Н., Бондаренко Я. С., Жураковский А. А. и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2006. – № 4. – С. 42-46.

8. Stewart J. J. P. MOPAC2007. Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, USA.

9. Dewar M. J. S. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Model / M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, Stewart J. J. P. // J. Amer. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – № 13. – P. 3902-3909.

Yaroslav S. Bondarenko

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

### FEATURES OF AMINOLYSIS OF 2-(3,5-DIOXO-4-AZATHREECYCLO[5.2.1.0<sup>2,6-endo</sup>] DEC-8-EN-4-YL)- BUTANOIC ACID ANHYDRIDE

The synthesis of new amide and imide derivatives of 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6-endo</sup>]-dec-8-en-4-yl)butanedioic acid is described. The title amides were synthesized via corresponding diacid anhydride, which was treated with various amines. It has been shown that aminolysis with *p*-toluidine selectively delivers a single product, namely 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6-endo</sup>]-dec-8-en-4-yl)-4-oxo-4-(*p*-tolylamino)butanedioic acid. This selectivity can be explained by the charge distribution in the starting anhydride and by larger LUMO coefficient on one of the carbonyl groups. One of the title amido acids could be converted into the corresponding cyclic imide by refluxing in pyridine. This imide is a close structural analog of thalidomide.

*Key words:* aspartic acid; amido acid; regiochemistry; AM1.

Ярослав С. Бондаренко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна*

### ОСОБЛИВОСТІ АМІНОЛІЗУ АНГІДРИДУ 2-(3,5-ДІОКСО-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>] ДЕЦ-8-ЕН-4-ІЛ)- БУТАНДІОВОЇ КИСЛОТИ

Описано синтез ряду нових амідних та імідних похідних 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]-дец-8-ен-4-іл)бутандіової кислоти – продукту конденсації ендикового ангідриду та аспарагінової кислоти. Проведено квантово-хімічне дослідження розподілу електронної густини у ангідриді вище згаданої кислоти, результати якого свідчать про більшу вигідність атаки нуклеофілним реагентом атому Карбона карбонільної групи, яка знаходиться в другому положенні ангідридного циклу. Регіохімічному перебігу реакції амінолізу ангідриду сприяє як зарядовий так і орбітальний фактори. Наведено спектральні параметри отриманих сполук.

*Ключові слова:* аспарагінова кислота; амінокислота; регіохімія; AM1.

### References

1. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Isaev, A. K., Kasyan, L. I. Synthesis and epoxidation amides of bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximidoacetic acids. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim*, 2002, no. 8, p. 36-40.
2. Bondarenko, Ya. S. Nitrogen containing derivatives of mono- and dicarboxylic acids with norbornene fragment. PhD dissertation. Oles Gonchar Dnipropetrovsk National University, Dnipropetrovsk, 2007.

3. Tarabara, I. N., Yarovoy, M. Yu., Kasyan, L. I., Bondarenko, Ya. S. Synthesis and epoxidation amides of  $\alpha$ -(bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboximido)-propionic acids. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim*, 2003, no. 9, p. 35-41.
4. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Kasyan, L. I. New ureas of norbornene fragment containing. *Voprosyi khimii i khimicheskoy tehnologii*, 2004, no. 3, p. 45-49.
5. Koch, H., Kotlan, J. Thalidomid Analoga. *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, no. 6, p. 1648-1659.
6. Koch, H., Kotlan, J., Braun, H. Thalidomid Analoga, 2. *Mitt. Monatsh. Chem.*, 1967, no. 3, p. 702-712.
7. Tarabara, I. N., Bondarenko, Ya. S., Zhurakovskiy, A. A., Bondarenko, A. V., Kasyan, L. I. Synthesis and transformations of new derivatives of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0<sup>2,6-endo</sup>]dec-8-ene-4-yl)pentanedioic acid. *Voprosyi khimii i khimicheskoy tehnologii*, 2006, no. 4, p. 42-46.
8. Stewart, J. J. P. MOPAC2007. – Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, USA.
9. Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., Stewart, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Model. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, vol. 107, no. 13, p. 3902–3909.

*Надійшла до редколегії 18.03.13*

УДК 547.238

Светлана В. Кравченко\*

*Днепропетровский государственный аграрный университет, ул. Ворошилова, 25,  
Днепропетровск 49600, Украина***N-ХЛОР-N-БЕНЗОИЛОКСИБЕНЗАМИД**

*N*-Хлор-*N*-бензоилоксибензамид получен хлорированием *N*-бензоилоксибензамида *трет*-бутилгипохлоритом. Структура *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида подтверждена с помощью данных ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров. При перемешивании *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида и безводного ацетата натрия в ацетонитриле образуется *N*-бензоилоксибензамид. Реакция 4-*N,N*-диметиламинопиридина с *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамидом приводит к образованию гидрохлорида 4-*N,N*-диметиламинопиридина и *N*-бензоилоксибензамида. В обоих случаях продуктов нуклеофильного замещения у атома азота не было обнаружено. Исследование взаимодействия *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида с AcONa и 4-*N,N*-диметиламинопиридином показало, что реакции нуклеофильного замещения у атома азота не характерны для *N*-хлор-*N*-ацилоксиамидов.

*Ключевые слова:* *N*-хлор-*N*-ацилоксибензамиды; *N*-ацилоксибензамиды; нуклеофильное замещение у атома азота.

Как правило, *N*-хлор-*N*-алкоксимочевины и *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматы при взаимодействии с нуклеофильными агентами образуют продукты нуклеофильного замещения атома хлора [1–7], хотя в ряде случаев для *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматов наблюдается протекание окислительно-восстановительных реакций [8]. Тем не менее, *N*-хлор-*N*-алкоксимочевины и *N*-хлор-*N*-алкоксикарбаматы, подобно *N*-хлор-*N*-алкоксибензамидам, описанным в работах С. А. Гловера [9], относятся к аномерным амидам, в которых возможность нуклеофильного замещения атома хлора у атома азота обусловлена аномерным эффектом  $n_{O(Alk)} \rightarrow \sigma^*_{N-Cl}$  [9]. Возникает вопрос – возможно ли нуклеофильное замещение у атома азота в *N*-хлор-*N*-ацилоксибензамидах? Или же низкая электронодонорность атома кислорода *N*-ацилокси группы будет препятствовать дестабилизации связи N-Cl вследствие орбитального взаимодействия  $n_{O(COR)} \rightarrow \sigma^*_{N-Cl}$ ?

Нам удалось получить малостабильный *N*-хлор-*N*-ацилоксиамид **2** хлорированием соответствующего *O*-бензоилбензгидроксиамата (*N*-бензоилоксибензамида) **1** *трет*-бутилгипохлоритом (схема 1). Выход близок к количественному.

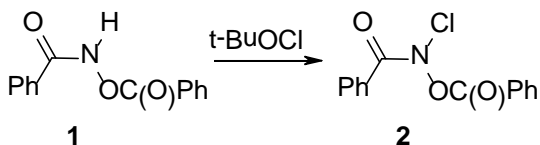


Схема 1

Полученный *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамид **2** представляет собою вязкое масло, довольно быстро превращающееся в исходный *O*-бензоилбензгидроксиамат **1** даже при температуре - 26° С. Тем не менее, удалось охарактеризовать *N*-хлор-*N*-ацилоксибензамид **2** с помощью спектра ЯМР <sup>1</sup>H, а также, с помощью масс-спектра. В спектре ЯМР данного соединения наблюдаются характерные сигналы протонов бензольных колец. В то же время отсутствует синглет протона NH-

\* Corresponding author: Tel.: +380994844378; fax: +380562455357; e-mail address: svtailor@ukr.net

групи в області 12,66 м.д., характерний для *N*-ароилоксибензамида **1**.

Вследствие высокой лабильности мы изучили взаимодействие свежеполученного *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** с такими «стандартными» для наших исследований нуклеофилами, как AcONa и 4-диметиламинопиридин.

Оказалось, что при длительном перемешивании раствора *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** в ацетонитриле с AcONa образуется *N*-бензоилоксибензамид **1** (схема 2).

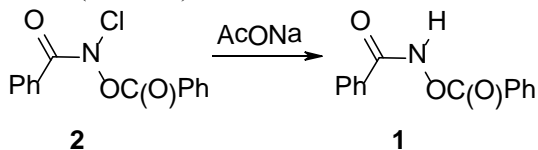


Схема 2

4-Диметиламинопиридин при действии раствора *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** превращается в свой гидрохлорид, вторым продуктом реакции является *N*-бензоилоксибензамид **1** (схема 3).

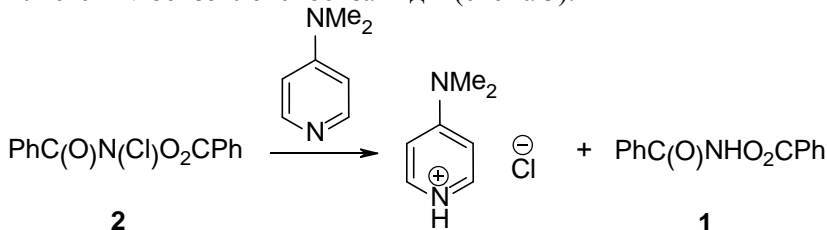


Схема 3

Таким образом, нуклеофильное замещение у атома азота в данном случае, как и ожидалось, не наблюдается.

Хотя двух «тестовых» реакций с нуклеофилами *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** явно недостаточно, чтобы создать объективное описание химических свойств лабильных *N*-хлор-*N*-ацилоксиамидов, тем не менее, полученные результаты не позволяют рассматривать данный класс соединений в качестве удобного объекта для изучения нуклеофильного замещения у атома азота. Вероятно, низкая электронодонорность атома кислорода бензоилокси группы *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** не способствует доминированию орбитального взаимодействия  $n_{O(Bz)} \rightarrow \sigma^*_{N-Cl}$ . Дестабилизация связи N-Cl не происходит. Реакции нуклеофильного замещения у атома азота не характерны для *N*-хлор-*N*-ацилоксиамидов.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1H$  регистрировали на спектрометре «Varian VXP-300» (300 МГц, внутренний стандарт –  $Me_4Si$ , химические сдвиги в  $\delta$ -шкале (м. д.), КССВ в Гц). Масс-спектр записывали на масс-спектрометре VG 770-70EQ в FAB режиме.

**О-Бензоигидроксамовая кислота (*N*-бензоилоксибензамид) (1).** К раствору 1.645 г (12.00 ммоль) бензгидроксамовой кислоты в 7 мл пиридина при  $-22^\circ C$  добавляли смесь 1.406 г (10.00 ммоль) бензоилхлорида и 0,5 мл  $CH_2Cl_2$ , выдерживали 10 мин при  $-20^\circ C$ , 1 ч при  $23^\circ C$ , затем удаляли пиридин в вакууме 7 мм рт. ст. Остаток поочередно промывали бензолом, затем экстрагировали 10 мл  $CH_2Cl_2$ , оставшуюся массу промывали 25 мл ледяной воды. Остаток высушивали в вакууме 5 мм рт. ст. Получено 0.783 г (32.4 %) *N*-бензоилоксибензамида **1**, бесцветные кристаллы., т. пл.  $156-157^\circ C$ , после перекристаллизации из  $CHCl_3$  т.пл.  $166-168^\circ C$  (ср. с т.пл.  $168^\circ C$  [137]). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 7.48 т (2H,

$H_{BzN}^{3,5}$ ,  $^3J = 6.9$  Гц); 7.50 т (2H,  $H_{BzO}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.8$  Гц); 7.59 т (H,  $H_{BzN}^4$ ,  $^3J = 6.9$  Гц); 7.66 т (H,  $H_{BzO}^4$ ,  $^3J = 7.8$  Гц); 7.89 д (2H,  $H_{BzN}^{2,6}$ ,  $^3J = 6.9$  Гц); 8.17 д (2H,  $H_{BzO}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.8$  Гц); 9.92 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ): 7.57 т (2H,  $H_{BzN}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.64 т (2H,  $H_{BzO}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.66 т (H,  $H_{BzN}^4$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.80 т (H,  $H_{BzO}^4$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.89 д (2H,  $H_{BzN}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 8.11 д (2H,  $H_{BzO}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 12.66 уш. с (1H, NH). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3200 (NH), 1764 (C=O), 1655 (C=O). Найдено (%): N 5.89.  $C_{14}H_{11}NO_3$ . Вычислено (%): N 5.81.

**N-Хлор-N-бензоилоксибензамид (2).** К смеси 0.122 г (0.506 моль) *N*-бензоилоксибензамида **1** и 3 мл  $CH_2Cl_2$  при  $-15^\circ C$  добавляли раствор 0.455 г (4.19 ммоль, 0.5 мл) *трет*-бутилгипохлорита в 3 мл  $CH_2Cl_2$ , за 4 ч поднимали температуру реакционной смеси до  $2^\circ C$ , добившись полного растворения осадка *N*-бензоилоксибензамида **1**, затем раствор упаривали в вакууме, остаток выдерживали при  $20^\circ C$  и 5 мм рт. ст. 15 мин. Получено 0.138 г (99%) *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2**, бесцветная жидкость. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 7.52 т (2H,  $H_{BzN}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.53 т (2H,  $H_{BzO}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.61 т (H,  $H_{BzN}^4$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 7.63 т (H,  $H_{BzO}^4$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 8.126 д (2H,  $H_{BzN}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 8.180 д (2H,  $H_{BzO}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц). Масс-спектр (FAB,  $H^+$ ,  $m/z$ ,  $I_{отн.}$ , (%)): 278  $[M+H]^+$  (2.0); 276  $[M+H]^+$  (6.5); 105  $Bz^+$  (100). Найдено (%): Cl 12.35.  $C_{14}H_{10}ClNO_3$ . Вычислено (%): Cl 12.80. При хранении при  $-5^\circ C$  более двух недель продукт **2** переходит в кристаллический *N*-бензоилоксибензамид **1**.

**Взаимодействие N-хлор-N-бензоилоксибензамида (2) с AcONa.** Раствор 0.059 г (0.214 ммоль) свежеполученного *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** в 12 мл MeCN и 0.190 г (2.317 ммоль) AcONa перемешивали 72 ч при  $20-23^\circ C$ , затем добавляли 10 мл  $CH_2Cl_2$ , отфильтровывали осадок, промывали на фильтре 7 мл  $CH_2Cl_2$ , объединенный фильтрат упаривали в вакууме. Получено 0.026 г (50.4%) *N*-бензоилоксибензамида **1**, идентифицированного с заведомым образцом по спектру ЯМР  $^1H$ .

**Взаимодействие N-хлор-N-бензоилоксибензамида (2) с 4-N,N-диметиламинопиридином.** К раствору 0.107 г (0.388 ммоль) *N*-хлор-*N*-бензоилоксибензамида **2** в 4 мл MeCN при  $-34^\circ C$  добавляли раствор 0.052 г (0.426 ммоль) 4-диметиламинопиридина в 4 мл MeCN. За 2 ч поднимали температуру реакционной смеси до  $-20^\circ C$ , выдерживали ее 70 ч при этой температуре и 48 ч при  $6^\circ C$ . Затем добавляли 5 мл абс.  $Et_2O$ , выдерживали 25 ч при  $-20^\circ C$ , отфильтровывали выпавший осадок, промывали 5 мл абс.  $Et_2O$ , сушили в вакууме. Получено 0.050 г (81.5%) гидрохлорида 4-диметиламинопиридина, идентифицированного с заведомым образцом по спектру ЯМР  $^1H$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ): 3.20 с (6H,  $NMe_2$ ); 7.00 д (2H,  $H_{py}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц); 8.24 д (2H,  $H_{py}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.2$  Гц) Объединенный фильтрат упаривали до объема  $\sim 2$  мл, к остатку добавляли 5 мл  $CCl_4$ , отделили выпавший осадок фильтрованием, из фильтрата после упаривания в вакууме выделили 0.0924 г (98.7%) *N*-бензоилоксибензамида **1**, идентифицированного с заведомым образцом по спектру ЯМР  $^1H$ .

Работа выполнена в рамках госбюджетной темы «Синтез и свойства аномерных амидов и их производных», номер госрегистрации № 0112U001242.

### Библиографические ссылки

1. *N*-Ацетокси-*N*-метоксиуретилан / В. Г. Штамбург, А. П. Плешкова, В. Н. Сердюк, С. П. Ивонин // Журн. орг. хим. – 1999. – Т. 35. – № 7. – С. 1120.
2. *N*-Ацилокси-*N*-алкоксимочевины / В. Г. Штамбург, А. П. Плешкова, В. Н. Сердюк, С. П. Ивонин // Журн. орг. хим. – 1999. – Т. 35, № 10. – С. 1578–1579.

3. Геминальные системы. Сообщение 50. Синтез и алкоголиз *N*-алкокси-*N*-ацилоксипроизводных мочевины, карбаматов и бензамидов / В. Г. Штамбург, Е. А. Клоц, А. П. Плешкова и др. // Изв. РАН. Серия «Химия». – 2003. – № 10. – С. 2132–2140.
4. «Деформированные» мочевины / В. Г. Штамбург, С. В. Кравченко, Д. А. Олефир и др. // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2007. – Вип. 13. – С. 85–97.
5. Нуклеофильное замещение у азота в *N*-алкокси-*N*-хлоркарбаматах, *N*-алкокси-*N*-ацилоксикарбаматах и *N*-алкокси-*N*-ацилоксимочевинах / В. Г. Штамбург, Е. А. Клоц, В. Н. Сердюк, А. П. Плешкова // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2000. – Вип. 5. – С. 13–27.
6. Получение и алкоголиз *N*-алкокси-*N*-ацилоксимочевин / В. Г. Штамбург, Е. А. Клоц, В. Н. Сердюк и др. // Укр. хим. журн. – 2002. – Т. 68, № 7. – С. 49–55.
7. *N*-Хлор-*N*-алкоксимочевины как новая разновидность «аномерных» амидов. Влияние природы *N'*-заместителя на реакционную способность *N*-хлор-*N*-алкоксиаминногруппы / В. Г. Штамбург, С. В. Кравченко, А. В. Цыганков и др. // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2006. – Вип. 12. – С. 68–76.
8. *N*-Хлор-*N*-метоксиуретилан / В. Г. Штамбург, В. Ф. Рудченко, Ш. С. Насибов и др. // Изв. АН СССР. Серия «Химия». – 1981. – № 2. – С. 449–452.
9. Glover S. A. Anomeric Amides – Structure, Properties and Reactivity / S. A. Glover // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, № 26. – P. 7229–7271.

Svetlana V. Kravchenko

*Dnipropetrovsk state agrarian university, 25, Voroshilova str., Dnipropetrovsk 49600, Ukraine*

## N-CHLORO-N-BENZOILOXYBENZAMIDE

*N*-Chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide has been synthesized by chlorination of *N*-benzoyloxybenzamide with *tert*-butylhypochlorite. The structure of *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide has been confirmed by its NMR  $^1\text{H}$  and mass-spectra. Upon storage at  $-26\text{ }^\circ\text{C}$ , the labile *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide quickly converts into *N*-(benzoyloxy)benzamide. Reaction of *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide with anhydrous sodium acetate in acetonitrile gives *N*-benzoyloxybenzamide. 4-*N,N*-Dimethylaminopyridine reacts with *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide in acetonitrile leading to 4-*N,N*-dimethylaminopyridine hydrochloride and *N*-benzoyloxybenzamide. In both cases, the products of nucleophilic substitution at the amide nitrogen have not been found. The N-Cl bond polarization in *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide disfavors nucleophilic substitution at the amide nitrogen. Investigation of the interactions of *N*-chloro-*N*-(benzoyloxy)benzamide with AcONa and 4-*N,N*-dimethylaminopyridine has shown that nucleophilic substitution at the nitrogen atom does not occur in the case of *N*-chloro-*N*-acyloxyamides.

*Key-words:* *N*-chloro-*N*-acyloxybenzamides; *N*-acyloxybenzamides; nucleophilic substitution at nitrogen atom.

Світлана В. Кравченко

*Дніпропетровський державний аграрний університет, вул. Ворошилова, 25,  
Дніпропетровськ 49600, Україна*

## N-ХЛОР-N-БЕНЗОЇЛОКСИБЕНЗАМІД

*N*-Хлор-*N*-бензоїлоксибензамід отримано хлоруванням *N*-бензоїлоксибензаміду трет-бутилгіпохлоритом. Будову *N*-хлор-*N*-бензоїлоксибензаміду підтверджено за допомогою даних ЯМР  $^1\text{H}$  і мас-спектрів. При перемішуванні *N*-хлор-*N*-бензоїлоксибензаміду з безводним натрій ацетатом в ацетонітрилі утворюється *N*-бензоїлоксибензамід. Реакція 4-*N,N*-диметиламінопіридина з *N*-хлор-*N*-бензоїлоксибензамідом приводить до утворення гідрохлориду 4-*N,N*-диметиламінопіридина та *N*-бензоїлоксибензаміду. В обох випадках продуктів нуклеофільного заміщення біля атома Нітрогену не було виявлено. Дослідження взаємодії *N*-хлор-*N*-бензоїлоксибензаміду з AcONa і 4-*N,N*-диметиламінопіридином показало, що



реакції нуклеофільного заміщення біля атому Нітрогену не є властивими для N-хлор-N-ацилокснамідів.

*Ключові слова:* N-Хлор-N-ацилоксибензаміди; N-ацилоксибензаміди; нуклеофільне заміщення біля атома Нітрогену.

### References

1. Shtambyrg, V. G., Pleshkova, A. P., Serdyk, V. N., Ivonin, S. P. N-Acetoxy-N-methoxyurethilane. *J. Org. Chem.*, 1999, no. 7, p. 1120.
2. Shtambyrg, V. G., Pleshkova, A. P., Serdyk, V. N., Ivonin, S. P. N-Acyloxy-N-alkoxyureas. *J. Org. Chem.*, 1999, no. 10, p. 1578-1579.
3. Shtambyrg, V. G., Klots, E. A., Pleshkova, A. P. Geminal system. Message 50. Synthesis and alcoholysis N-alkoxy-N-acyloxy derivatives of ureas, carbamates and substituted benzamides. *Izv. RAN.: Khim*, 2003, no.10, p. 70-73.
4. Shtambyrg, V. G., Kravchenko, S. V., Olefir, D. A. "Deformed" ureas. *Visn. Dnipropetr. Univ. : Khim*, 2007, no. 13, p. 85-97.
5. Shtambyrg, V. G., Klots, E. A., Serdyk, V. N., Pleshkova, A. P. Nucleophilic substitution on the nitrogen atom in the N-alkoxy-N-chlorocarbamates, N-alkoxy-N-acyloxyureas and N-alkoxy-N-acyloxyureas. *Visn. Dnipropetr. Univ. : Khim*, 2000, no. 5, p. 13-27.
6. Shtambyrg, V. G., Klots, E. A., Serdyk, V. N. Preparation and alcoholism N-alkoxy-N-acyloxyureas. *Ukr. Khim. Journ.*, 2002, no. 7, p. 49-55.
7. Shtambyrg, V. G., Kravchenko, S. V., Tsygankov, A. V. N-Chloro-N-alkoxyureas as a new kind of "anomeric" amides. Influence of the nature N'-substituents on the reactivity of N-chloro-N-alkoxyaminogroup. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim*, 2006, no. 12, p. 68-76.
8. Shtambyrg, V. G., Rudchenko, V. F., Nasibov, Sh. S. N-Chloro-N-methoxyurethilane. *Izv. AN. USSR.: Khim*, 1981, no. 2, p. 449-452.
9. Glover, S. A. Anomeric Amides – Structure, Properties and Reactivity. *Tetrahedron*, 1998, Vol. 54, no. 26, p. 7229-7271.

*Надійшла до редколегії 22.04.13*

УДК 547.822.1

Елена Ю. Нестерова\*, А. А. Грищенко

*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина*

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ХИМИИ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Обобщена литература за последние 5 лет по основным направлениям практического использования, синтеза и окисления соединений 1,4-дигидропиридинового ряда (1,4-ДГП). Освещены современные направления исследований биологической активности 1,4-ДГП (эфиров Ганча) как антиоксидантов и антагонистов ионов кальция, представлена информация относительно тенденций развития лекарственных препаратов на базе 1,4-ДГП. Рассмотрены основные направления синтеза 1,4-дигидропиридиновых систем, которые тесно связаны с разработкой новых биологически активных веществ. Обобщена информация по использованию новых и традиционных методов ароматизации 1,4-ДГП, современных исследований механизма их окисления.

*Ключевые слова:* 1,4-дигидропиридины; биологическая активность; фармацевтические препараты; синтез; ароматизация; окисление.

Гетероциклические соединения 1,4-дигидропиридинового ряда вызывают интерес ученых не только с точки зрения фундаментальных научных исследований в области химии гетероциклов, но, прежде всего, из-за широкого практического использования производных 1,4-дигидропиридинов (1,4-ДГП), особенно в медицине. Существует ряд фундаментальных обзоров [1; 2] по химии 1,4-ДГП, а также более узконаправленных, посвященных синтезу [3-4], окислению [5; 6] и фармакологическим [7; 8] свойствам 1,4-ДГП.

Данный обзор охватывает литературу за последние 5 лет и посвящен основным направлениям исследований в области биологической активности производных 1,4-ДГП, развитию современных методов синтеза 1,4-дигидропиридиновых систем и новым аспектам в изучении окислительно-восстановительных реакций и их механизма.

### 1. Основные направления исследований биологической активности производных 1,4-ДГП

Большой вклад в исследование биологической активности 1,4-ДГП и разработку препаративных методов их синтеза внесен учеными Латвийского института органического синтеза, которые еще в ранних работах [4; 7; 9-11] подробно изучили механизм биологического действия 1,4-ДГП на организм человека в качестве антагонистов ионов кальция и антиоксидантов. В настоящее время на основе 1,4-ДГП создан целый ряд лекарственных препаратов (ЛП) [8; 12-17], применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, таких как амлодипин [13], фелодипин, нифедипин [13; 15], нитрендипин, лерканидипин [14; 17] и нормодипин [12], продолжается интенсивное изучение их антигипертензивного [15; 17; 18; 19], антиаритмического [20], биопротекторного [21; 22], гепатопротекторного [23] действия. Исследования свойств 1,4-ДГП как антагонистов кальциевых каналов представлены особенно широко [16-18; 24-30], поскольку связаны с лечением артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца.

\* Corresponding author: Tel.: +380567608429; fax: +380563749841; e-mail address: kafedra\_\_vms@mail.ru

Продолжаются исследования антиоксидантной [31] активности 1,4-ДГП, в ряду которых найдены новые соединения, обладающие радиопротекторными [32-34] свойствами. В последние годы усилился интерес к 1,4-ДГП, которые проявляют антимикробные [34; 35], антиканцерогенные свойства [8; 21; 33; 36; 37] и являются блокаторами ферментов клетки [23; 38].

Интенсивно развивающаяся область исследований в химиотерапии рака связана с разработкой новых методов преодоления множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) сочетанием химических модуляторов с противоопухолевыми соединениями [39-42]. 1,4-ДГП как блокаторы кальциевых каналов способны в той или иной степени преодолевать МЛУ [40; 41], однако клинические испытания таких модуляторов из-за их высокой токсичности пока не привели к желаемым результатам [42; 43].

## 2. Основные синтетические направления в химии 1,4-ДГП

Направленность синтеза производных 1,4-ДГП во многом определяется результатами интенсивных исследований связи «структура - активность» [43-45].

Несмотря на то, что блок симметричного 1,4-ДГП присутствует во многих медицинских препаратах, это не всегда является необходимым для проявления их биологической активности, а скорее связано с методом получения в условиях конденсации Ганча. Отмечается ряд случаев, где хиральные и/или несимметричные 1,4-ДГП проявляют более высокую или специфическую биологическую активность [46-47]. Энантимерно чистые 1,4-ДГП имеют большое перспективное фармакологическое значение, однако, общая методология получения этого типа соединений остается не достаточно разработанной, хотя, в последнее время увеличивается число исследований «домино» - реакций енаминов в присутствии хиральных катализаторов приводящих к энантиомерам 1,4-ДГП с высокой степенью чистоты. [48].

Механизм протекания «домино» - реакции предложен авторами [49] для N-монозамещенных  $\beta$ -аминоакрилатов (**2.1**), которые при длительном перемешивании в среде метиленхлорида образуют с высоким выходом соответствующие 1,4-ДГП (**2.2**) (схема 1):

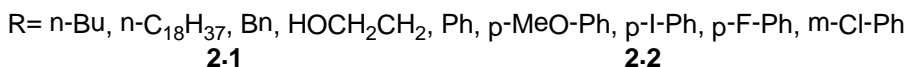
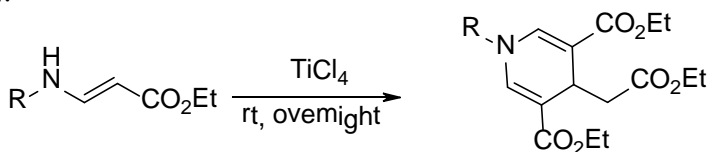


Схема 1

На основании строения промежуточных продуктов, выделенных в ходе реакции, предложен механизм «домино» – процесса, в основе которого лежит ряд реакций присоединения по Михаэлю.

Многочисленными исследованиями показано [7; 10; 11], что для проявления биологических свойств антагонистов кальциевых каналов, кроме наличия 1,4-дигидропиридинового кольца и отсутствия заместителя у атома N, также немаловажным является присутствие низкомолекулярных алкилов в положениях 2 и 6 и сложноэфирных групп в положениях 3 и 5. В положении 4 обязательно должен быть только арильный заместитель, преимущественно, замещенная фенильная группа.

Индийские исследователи [50] для получения 4-арил 1,4-ДГП усовершенствовали классический синтез 1,4-ДГП по Ганчу с использованием одновременной конденсации ароматических альдегидов,  $\beta$ -дикетона (ацетоуксусного эфира) и ацетата аммония в ионной жидкости, которая представляет собой 3,3'-тионил-бис-1,1'-метилимидазолий хлороалюминат ([tbmim] $Cl_2$ /AlCl $_3$ ). Реакцию проводят при комнатной температуре под действием ультразвука в течение часа (схема 2). Из реакционной массы продукт экстрагируют хлороформом и получают 4-арилзамещенные 1,4-ДГП (**2.3**) с выходом 87-96%.

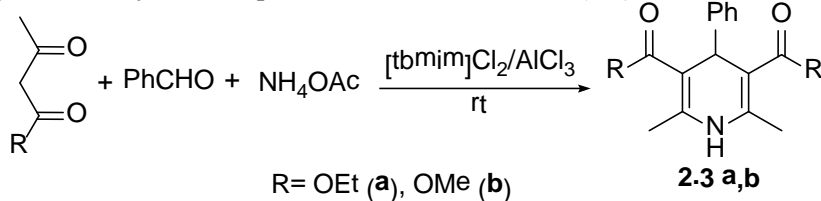


Схема 2

Как показали исследования другой группы индийских ученых [51], этот синтез можно проводить без растворителя, используя в качестве катализатора меламина трисульфоновую кислоту (MTSA), которую получают при нагревании меламина с тройным избытком хлорсульфоновой кислоты. Преимущества предложенного метода заключаются в возможности многократного использования катализатора без значительной потери его активности, простой процедуре синтеза и высоких выходах 1,4ДГП.

Использованию катализаторов в синтезе 1,4-ДГП в последнее время уделяется большое внимание исследователей [49; 52-54]. В качестве катализаторов в трехкомпонентной циклизации наиболее часто используются как протонные кислоты, в частности, вышеупомянутая MTSA [51], так и, преимущественно, кислоты Льюиса [49; 51-54].

Гетерополикислоты структуры Кеггина, такие как 12-вольфрамфосфорная кислота  $H_3PW_{12}O_{40}$  (PW), 12-молибденфосфорная кислота  $H_3PMo_{12}O_{40}$  (PMo), нанесенные на различные неорганические носители ( $SiO_2$ , KSF,  $\gamma-Al_2O_3$ , K10 монтмориллонит) предложено E.Rafiee [53] использовать в качестве катализаторов классической циклизации по Ганчу ароматического альдегида, ацетоуксусного эфира и ацетата аммония в 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-4-арил-1,4-ДГП. Реакция протекает без растворителя в течение 5-30 мин. с выходом продукта 30-96%. Наиболее эффективными оказались катализаторы, содержащие 40% PW на  $Al_2O_3$  и глине KSF, а также 40% PMo на глине KSF.

С удовлетворительным выходом 2,6-незамещенные 1,4 ДГП (**2.4**) были получены [54] из анилинов, ароматических альдегидов и этил 3,3-диэтоксипропионата в присутствии трифлата иттербия. Реакция протекает в мягких условиях, на селективность процесса влияет природа растворителя (схема 3). Оптимальным растворителем для циклизации в 1,4-ДГП оказался 1,4-диоксан.

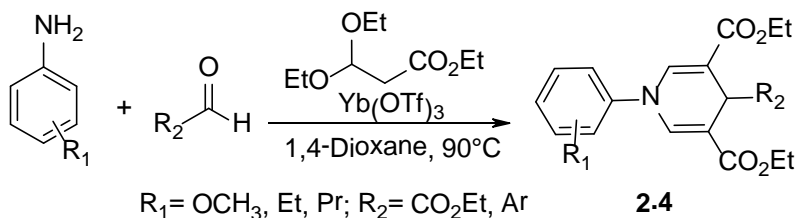


Схема 3

Kikuchi S. с соотрудниками [52] найдена умеренная каталитическая активность трифлата Sc по сравнению с менее активными трифлатами Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Yb. В реакции иминов (**2.5**) с этиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты при длительном кипячении в толуоле образуются 1,4-ДГП (**2.6**) (схема 4).

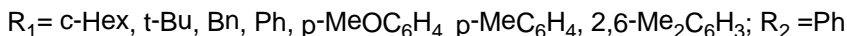
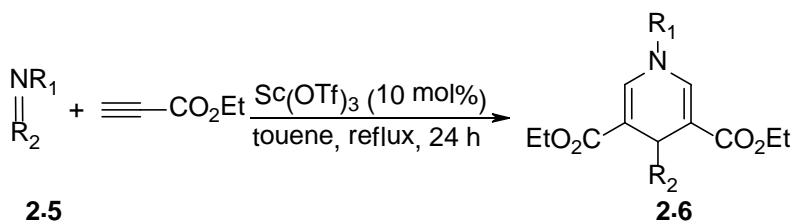


Схема 4

Заместители у атома азота азометинов влияют на выход замещенных 1,4-ДГП (**2.6**) как за счет электронных, так и стерических эффектов. Выход продукта падает с 77% до 18% в ряду  $2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3 > \text{p-MeOC}_6\text{H}_4 > \text{p-MeC}_6\text{H}_4 > \text{Ph} > \text{Bn} > \text{c-Hex} > \text{t-Bu}$ .

Особенностью поиска синтетических методов получения производных 1,4-ДГП является как упрощение процесса и повышение выхода целевого продукта с использованием, преимущественно, «one-pot» метода [34; 49; 55], так и экологические аспекты самого синтеза [50; 56; 57].

Экологически чистый метод получения производных 1,4-ДГП без использования растворителей предложен Zonouz [57]. Реакции проводят путем последовательного истриания в ступке ароматического альдегида и малононитрила с образованием продукта конденсации Кневенагеля с последующим добавлением к нему ацетоуксусного эфира и образованием при дальнейшем истриании в течение 15 мин. 6-амино-4-арил-5-циано-1,4-ДГП с выходами 57-81%. Полученные продукты очищают перекристаллизацией из этанола.

Исследования F. Tamaddon [58], связанные с поиском оптимального источника азота в синтезе 1,4-ДГП Ганча (**2.7**), показали, что среди аммонийных солей с различными анионами (хлоридом, ацетатом, сульфатом, нитратом, молибдатом, гидрокарбонатом и др.) максимальный выход продукта (99%) обеспечивает использование карбоната аммония в водной смеси ароматического или гетероциклического альдегида и алкил ацетоацетата в условиях перемешивания при 55-60 °С (схема 5).

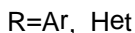
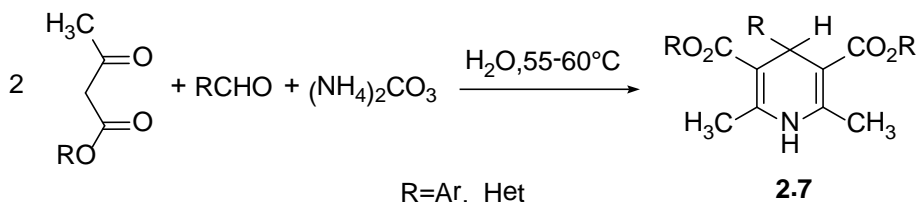
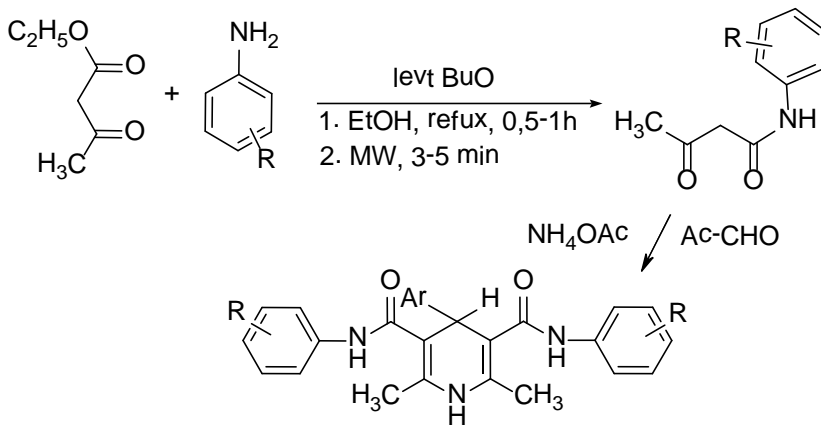


Схема 5

Несмотря на широкий спектр способов получения производных 1,4-ДГП Ганча в настоящее время стремительно развиваются методы, связанные с использованием микроволнового [56; 59; 60] и ультразвукового [50] излучения. Простота этих методов позволяет отказаться от дорогостоящих и токсичных катализаторов и получить продукт с высоким выходом и за короткое время. Так, например, за 3-5 мин. протекает синтез 4-арил/гетероарил-2,6-диметил-3,5-бис-

(арил)-карбамоил-1,4-ДГП (**2.8**) [60] с использованием микроволнового излучения (схема 6), в то время как на традиционный путь кипячения в этаноле необходимо затратить 1 ч, с существенным понижением выхода продукта.

Трансформация 3,5-сложноэфирных групп в молекуле 1,4-ДГП Ганча в карбомильные, как отмечается в работах [37; 60-62], приводит к появлению биологической активности, связанной с противотуберкулезным [60; 61], антикоагулянтным [62] действием, а также ингибированием МЛУ гликопротеинов при антираковой терапии [40].

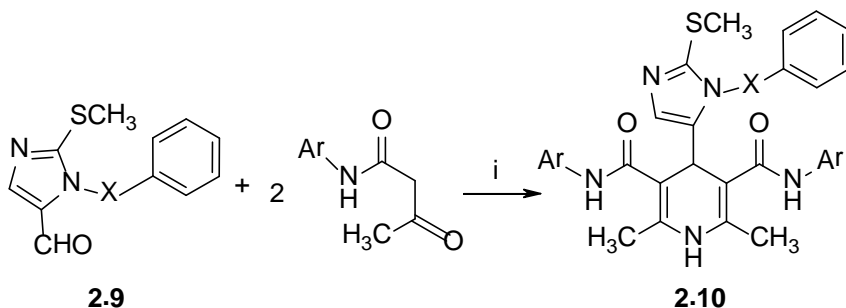


### 2.8

R = H; 4-CH<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>. Ar = 2-Furyl, 2-Pyridyl, 2-Thiophenyl, 2-Imidazolyl, 2-Pyrrolyl, 4-Chlorophenyl, 4-Fluorophenyl, 4-Ethylphenyl.

#### Схема 6

Имидазоллил-производные 1,4-ДГП (**2.10**), проявляющие противотуберкулезную активность, были синтезированы [61] с выходами 55-88% реакцией трехкомпонентной конденсации (схема 7) с использованием 1-фениламин (бензиламин)-2-метилтио-1H-имидазол-5-карбальдегида (**2.9**), двойного избытка соответствующего N-арилацетоацетанилида и ацетата аммония в условиях кипячения в этаноле в течение 24 ч.



### 2.9

### 2.10

i = NH<sub>4</sub><sup>+</sup>CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> Ar = 2-Chlorophenyl, 4-Bromophenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl; X = NH, CH<sub>2</sub>.

#### Схема 7

Для введения амидного фрагмента в 3,5-положения 1,4-ДГП используется либо трехкомпонентная конденсация с β-дикарбонильными производными, содержащими амидный фрагмент [61, 60], либо реакция амидирования по сложноэфирным группам, в частности, тиосемикарбазидом [62].

Предметом ряда исследований [63; 64] стало поведение 1,4-ДГП кольца в реакциях бромирования. Показано [63] (схема 8), что для классических 1,4-ДГП Ганча (**2.3a**) под действием N-бромсукцинимид при температуре  $<50\text{ }^{\circ}\text{C}$  реакция протекает по 2,6-метильным группам с образованием 1,4-ДГП (**2.11**), что позволяет при дальнейшей обработке пиридином (а) получить 1,4 ДГП (**2.12**) с катионами пиридиния в боковой цепи. Ароматизация соединений (**2.12**) под действием N-бромсукцинимид (d) приводит к ароматическим пиридинам (**2.14**), которые также могут быть получены встречным синтезом путем окисления 1,4-ДГП (**2.11**)  $\text{NaNO}_2$  в уксусной кислоте (b) и последующим действием пиридина (c).

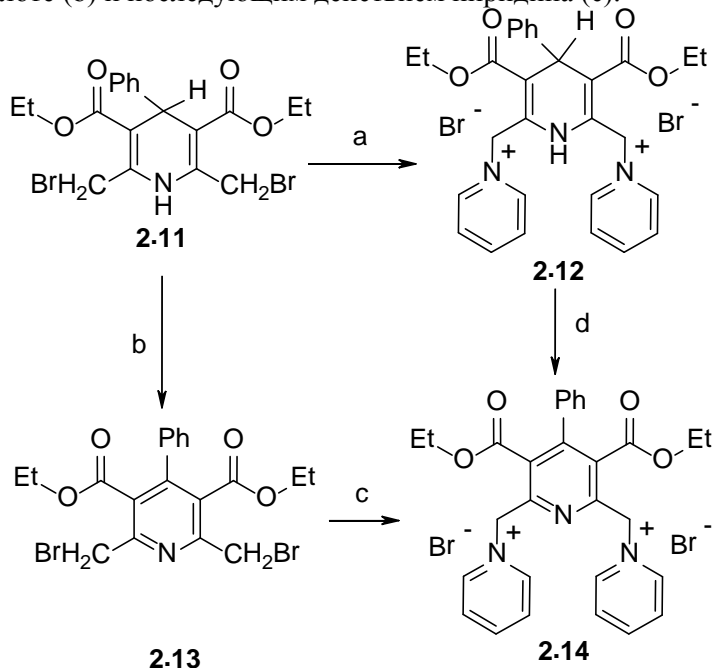


Схема 8

Бромирование 4,4-дизамещенного 1,4-ДГП (**2.15**) молекулярным бромом [64] в среде ледяной уксусной кислоты протекает как присоединение-отщепление по двойным связям с образованием преимущественно дибромзамещенного 1,4-ДГП (**2.16**) с выходом 47-91 % (схема 9).

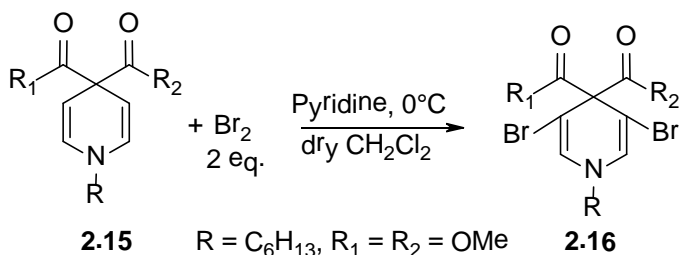


Схема 9

Основным методом получения 1,4-дигидросистем – производных никотиновой кислоты – остается восстановление N-алкильных [65] или N-силильных [66] пиридиновых солей. Так, действие реактивов Гриньяра на пиридиновую соль (**2.17**) приводит к образованию замещенных по 4 - (**2.18**) и 2 - (**2.19**) положениям 1,4-дигидроникотинатов (схема 10).





традиционное окисление  $\text{HNO}_3$  [75] или нитратами Al (III) и Fe(III) [69], но нанесенными на  $\text{SiO}_2$  или поливинилпирролидон (ПВП), использование персульфата аммония [72] вместо применявшегося ранее персульфата калия.

Использование кислорода воздуха в качестве окислителя 1,4-ДГП с точки зрения экологического и экономического аспекта является, безусловно, предпочтительным. Однако, только в присутствии каталитических систем, таких как Pd/C [86], перхлората железа в ионной жидкости [83], смеси солей 9-фенил-10-метилакридиния [87] или Co (II) и N-гидроксифталимида [88; 89] удается получить соответствующие ароматические пиридины в мягких условиях и с высоким выходом конечного продукта.

Перекись водорода в качестве удобного окислителя продолжает интенсивно использоваться в различных окислительных системах: в каталитических количествах гемоглобина [73],  $\text{V}_2\text{O}_5$  [74], мочевины [76] в присутствии иода. Окисление трет-бутилгидропероксидом с использованием 2 моль% фталоцианинового комплекса хлорида железа (III) описано как новый пример моделирования биологической ароматизации замещенных 1,4-ДГП Ганча [80].

Хорватские исследователи провели серию работ [71; 77] по изучению ароматизации 1,4-ДГП до соответствующих пиридинов соединениями элементов 3-ей [In(III)], 4-ой [Ti(IV), Zr(IV), Hf(IV), Ge (IV)], 5-ой [V(V), Nb(V), Ta(V), Sb (V)], и 6-ой [Te(IV) Se (IV)] групп и выявили высокую эффективность окислителей  $\text{SbCl}_5$  [71] и  $\text{VOCl}_3$  [77].

Количество работ, в которых изучался механизм ароматизации 1,4-ДГП, по сравнению с общим числом работ по этой тематике, немногочисленно [71-73; 76; 77; 79]. В большинстве случаев приводится предполагаемый одноэлектронный SET-механизм ароматизации [73; 76; 77; 79], однако, в случае окисления 1,4-ДГП (3.1) под действием  $\text{SbCl}_5$  (схема 11) предполагается [71] образование промежуточного продукта (3.2), который окисляется с последующим двухэлектронным переносом до соли (3.3).

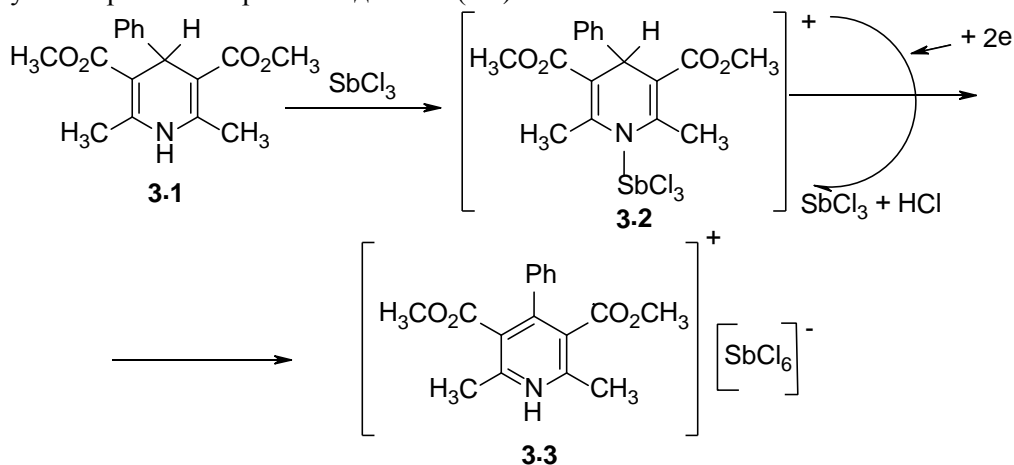


Схема 11

Таким образом, за последние 5 лет появился внушительный объем публикаций, посвященных химии 1,4-ДГП, что связано с уникальностью химических свойств и биологической активности данного класса соединений и свидетельствует о возрастающем внимании к ним химиков, фармакологов и медиков.

**Библиографические ссылки**

1. Eisner U. The Chemistry of Dihydropyridines / U. Eisner, J. Kuthan // *Chemical Reviews*, 1972. – V. 72. – P. 1-42.
2. Kuthan J. Development in Dihydropyridine Chemistry / J. Kuthan, A. Kurfürst // *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* – 1982. – V. 21. – P. 191-261.
3. Громов С. П. Успехи в синтезе 4-арил и 4-гетарилпиридинов / С. П. Громов, М. В. Фомина // *Успехи химии.* – 2008. – Т. 77. – № 12. – С. 1129-1152.
4. Саусиньш А. Э. Синтез 1,4-дигидропиридинов в реакциях циклоконденсации / А. Э. Саусиньш, Г. Я. Дубур // *Химия гетероциклических соединений.* – 1992. – № 4. – С. 435-467.
5. Морковник А. С. Гетероциклические катион-радикалы / А. С. Морковник, О. Ю. Охлобыстин // *ХГС.* – 1980. – № 8. – С. 1011-1029.
6. Матерн А. И. Прогресс в исследовании окисления дигидропиридинов и их аналогов / А. И. Матерн, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // *Успехи химии.* – 2007. – Т. 76, № 1. – С. 27-45.
7. Фармакологические эффекты и механизм действия препаратов 1,4-дигидропиридинового ряда на сердечно-сосудистую систему / А. Г. Одынец, Б. З. Симкович, А. А. Кименис, Г. Я. Дубур // *Хим. фарм. журн.* – 1986. – № 12. – С. 1443-1455.
8. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications / N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri // *Drug Discovery Today.* – V. 14. – № 21-22. – 2009. – P. 1058-1066.
9. Витолина Р. О. Изучение влияния фенигидина на сердечно-сосудистую систему / Р. О. Витолина, В. К. Вейта, А. А. Кименис // *Экспериментальная клиническая фармакотерапия.* – 1985. – Вып. 14. – С. 124-128.
10. Кастрон В. В. Синтез и фармакологическая активность 1,4-дигидропиридинов / В. В. Кастрон, Р. О. Витолин, Г. Я. Дубур // *Хим. фарм. журн.* – 1990. – С. 14-20.
11. Синтез и фармакологическая активность дифуро-1,4-дигидропиридинов / И. П. Скрастиньш, В. В. Кастрон, Р. О. Витолин и др. // *Хим. фарм. журн.* – 1989. – № 2. – С. 176-178.
12. Роль нормодипина в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. А. Быльева и др. // *Рус. мед. журнал.* – 2009. – Т. 17. – № 23. – С. 1554-1558.
13. Кательницкая Л. И. От короткодействующего нифедипина к амлодипину и фиксированным комбинациям. Проблема в свете современных рекомбинаций по лечению артериальной гипертензии / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2008. – Т. 4. – № 2. – С. 76-80.
14. Макароунас-Киршманн К. Результаты мета-анализа, сравнивающего переносимость лерканидипина и других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов / К. Макароунас-Киршманн, S. Glover-Koudounas, P. Ferrari // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2010. – Т. 9. – № 6. – С. 63-73.
15. Особенности водно-электролитного обмена у больных артериальной гипертензией и влияние на его параметры различных классов гипотензивных препаратов / Л. Н. Самерханова, М. М. Лукьянов, В. П. Масенко, С. А. Бойцов // *Системные гипертензии.* – 2012. – № 2. – С. 53-60.
16. Шилова Е. В. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Шилова,

С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4. – № 2. – С. 53-57.

17. Улучшенная переносимость дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов лерканидипина / C. Borghi, M. Prandin, A. Dormi, E. Ambrosioni // Врач. – 2010. – № 9. – С. 33-39.

18. Потенциал-управляемые кальциевые каналы (Часть II) / А. Г. Камкин, И. С. Киселева, С. И. Киришук, И. Т. Лозинский // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38. – № 1. – С. 14-38.

19. Prediction of photosensitivity of 1,4-dihydropyridine antihypertensives by quantitative structure-property relationship / G. Ioele, M. D. Luca, F. Oliverio, G. Ragno // Talanta. – V. 79. – № 5. – 2009. – P. 1418-1424.

20. Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(orthomorpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: Comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values / V. H. Abregoa, B. Martínez-Pérez, L. A. Torres et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – V. 45. – № 10. – 2010. – P. 4622-4630.

21. Дилудин и церебрократ как биопротекторы в модельных тест-системах in vivo / Н. В. Савина, Н. В. Никитченко, О. В. Даливеля и др. // Мутагенез и канцерогенез. Экологическая генетика. – 2009. – Т. VII. – № 3. – С. 30-43.

22. Dihydropyridines decrease X-ray-induced DNA base damage in mammalian cells / M. Wojewódzkaa, I. Grądzkaa, I. Buraczewskaa et al. // Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. – 2009. – V. 671. – № 1-2. – P. 45-51.

23. Synthesis of 4-thiophen-2'-yl-1,4-dihydropyridines as potentiators of the CFTR chloride channel / F. Catenia, M. Zacchignaa, N. Pedemonteb et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – V. 17. – № 23. – P. 7894-7903.

24. Марцевич С. Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию / С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3. – № 1. – С. 55-59.

25. Стуров Н. В. Основные клинико-фармакологические свойства дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов для врача общей практики / Н. В. Стуров, Г. Н. Кобыляну // Земский врач. – 2010. – № 4. – С. 29-31.

26. Шляхто Е. В. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Новая аптека. – 2008. – № 4. – С. 53-56.

27. Antagonism of 4-substituted 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates toward voltage-dependent L-type  $Ca^{2+}$  channels  $Ca_v1.3$  and  $Ca_v1.2$  / Che-Chien Chang, S. Cao, S. Kanga et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 18. – № 9. – P. 3147-3158.

28. Effect of 4-aryl-2-methyl-5-nitro-1,4-dihydropyridine-3-carboxylates on the guinea pig papillary muscle and isolated human vena saphena magna that is used for coronary artery bypass grafting / V. Garaliene, V. Barsys, A. Mačys et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – V. 46. – № 9. – 2011. – P. 4441-4447.

29. Differential sensitivities of  $Ca_v1.2$  IIS5-S6 mutants to 1,4-dihydropyridine analogs / K. Hui, Trevor C. Y. Kwok, W. Kostecki et al. // European Journal of Pharmacology. – V. 602. – № 2-3. – 2009. – P. 255-261.

30. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications / N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri // *Drug Discovery Today*. – V. 14. – № 21-22. – 2009. – P. 1058-1066.

31. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidyslipidemic and antioxidant agents / A. Kumar, R. A. Maurya, S. Sharma et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – V. 45. – № 2. – 2010. – P. 501-509.

32. Власенко Т. Н. Современные подходы к фармакологической профилактике радиационных поражений / Власенко Т. Н., Назаров В. Б., Гребенюк А. Н. // *Фармакология*. – Т. 11. – 2010. – С. 253.

33. Пономарева Т. В. Медицинское облучение и стратегия его профилактики / Т. В. Пономарева, С. А. Кальницкий, Н. М. Вишнякова // *Радиационная гигиена*. – 2008. – Т. 1. – № 1. – С. 63-68.

34. Hantzsch reaction: synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents / A. M. Vijesh, A. M. Isloor, S. K. Peethambar et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – V. 46. – № 11. – 2011. – P. 5591-5597.

35. Синтез и протимикробная активность 2,6-диметил-3,5-диалкоксикарбонил-4-фенил-1,4-дигидропиридинов / В. Л. Гейн, М. И. Казанцева, А. А. Курбатова, Э. В. Воронина // *Хим. фарм. журнал*. – 2011. – Т. 45. – № 8. – С. 28-29.

36. Магедов И. В. Новые мультикомпонентные методы синтеза соединений с противораковой активностью / И. В. Магедов, Н. М. Евдокимов, Н. М. Пржевальский // *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. – 2009. – № 1. – С. 115-127.

37. Abbas H. S. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms / H. S. Abbas, W. A. El Sayed, N. M. Fathy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – V. 45. – № 3. – 2010. – P. 973-982.

38. Спиновая химии ферментативных процессов / С. М. Афанасьева, П. А. Пуртов, М. Б. Тарабан, Т. В. Лешина // *Успехи химии*. – 2007. – Т. 76. – № 7. – С. 651-668.

39. Северин Е. С. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии / Е. С. Северин, А. В. Родина // *Успехи биологической химии* – 2006. – Т. 46. – С.43-64.

40. Sirisha K. Molecular docking studies and in vitro screening of new dihydropyridine derivatives as human MRP1 inhibitors / K. Sirisha, M. Ch. Shekhar, K. Umasankar // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2011. – 19. – P. 3249-3254.

41. Hebat-Allah S. Abbas. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms / Hebat-Allah S. Abbas, Wael A. El Sayed, Nahed M. Fathy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45. – P. 973-982.

42. Hulubei V. 4-Isoxazolyl-1,4-dihydropyridines exhibit binding at the multidrug-resistance transporter / V. Hulubei, Sc. B. Meikrantz, D. A. Quincy // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 20. – P. 6613-6620.

43. Novel structure-activity relationships and selectivity profiling of cage dimeric 1,4-dihydropyridines as multidrug resistance (MDR) modulators / C. Coburger, J. Wollmann, M. Krug et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – V. 18. – no. 14. – 2010. – P. 4983-4990.

44. Structure-activity relationships of 1,4-dihydropyridines that act as enhancers of the vanilloid receptor 1 (TRPV1) / E. J. Roh, J. M. Keller, Z. Olah et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – V. 16. – № 20. – 2008. – P. 9349-9358.
45. The structure-activity relationship study on 2-, 5-, and 6-position of the water soluble 1,4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels / T. Yamamoto, S. Niwa, S. Ohno et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – V. 18. – № 17. – 2008. – P. 4813-4816.
46. Asymmetric synthesis and biological evaluations of (+)- and (-)-6-dimethoxymethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid derivatives blocking N-type calcium channels / T. Yamamoto, S. Ohno, S. Niwa et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – V. 21. – № 11. – 2011. – P. 3317-3319.
47. Synthesis and biological activity of the calcium modulator (R) and (S)-3-methyl 5-pentyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate / B. Zhang, W. He, X. Shi et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – V. 20. – № 3. – 2010. – P. 805-808.
48. Enantioselective Organocatalytic Aza-Ene-Type Domino Reaction Leading to 1,4-Dihydropyridines / A. Noole, M. Borissova, M. Lopp, T. Kanger // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 1538-1545.
49. Novel synthetic route to 1,4-dihydropyridines from  $\beta$ -amino acrylates by using titanium (IV) chloride under facile conditions / T. Sirijindalert, K. Hansuthirakul, P. Rashatasakhon et al. // *Tetrahedron*. – V. 66. – № 27-28. – 2010. – P. 5161-5167.
50. B. Palakshi Reddy. Ionic liquid [tbmim]Cl<sub>2</sub>/AlCl<sub>3</sub> under ultrasonic irradiation towards synthesis of 1,4-DHP's / B. Palakshi Reddy, K. Rajesh, V. Vijayakumar // *King Saud University, Arabian Journal of Chemistry*. – 2011. – P. 245-249.
51. Melamine trisulfonic acid as an efficient catalyst for the synthesis of 2,6-dimethyl-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5-diethyl/dimethylcarboxylate derivatives via Hantzsch reaction in solvent free condition / S. Sheik Mansoor, K. Aswin, K. Logaiya, S.P.N. Sudhan // *King Saud University, Arabian Journal of Chemistry*. – 2013. – article in press.
52. Catalytic synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives using scandium(III) triflate / S. Kikuchi, M. Iwai, H. Murayama, S. Fukuzawa // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – № 1. – P. 114-116.
53. Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions / E. Rafieea, S. Eavania, S. Rashidzadeha, M. Joshaghania // *Inorganica Chimica Acta*. – 2009. – V. 362. – № 10. – P. 3555-3562.
54. Ytterbium-catalyzed synthesis of dihydropyridines / Sh. Sueki, R. Takei, J. Abe, I. Shimizu // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – № 34. – P. 4473-4477.
55. A convergent construction of 1,4-dihydropyridine scaffold containing indole fragment / Tao Chen, Xiao-Ping Xu, Hai-Feng Liu, Shun-Jun Ji // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – № 30. – P. 5469-5476.
56. Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a]quinoline moiety and their antimicrobial activity assess / N. K. Ladani, D. C. Mungra, M. P. Patel, R. G. Patel // *Chinese Chemical Letters*. – 2011. – V. 22. – № 12. – P. 1407-1410.
57. Zonouz Adeleh Moshtaghi. Synthesis of 1,4-Dihydropyridine derivatives under solvent-free and grinding conditions / Adeleh Moshtaghi Zonouz, Davoud Moghani // *Synthetic Communications*. – 2011. – V. 41. – P. 2152-2160.

58. Tamaddon F. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 1,4-dihydropyridines using ammonium carbonate in water / F. Tamaddon, Z. Razmi, A. A. Jafari // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51. – № 8. – P. 1187-1189.

59. Ребров Е. В. Микроволновой органический синтез в микроструктурированных реакторах / Е. В. Ребров // *Рос. Хим. Журн.* – 2011. – Т. LV. – № 2. – С. 34-42.

60. Synthesis, antibacterial and antimycobacterial activities of some new 4-aryl/heteroaryl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(aryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridines / K. Sirisha, D. Bikshapathi, G. Achaiah, V. M. Reddy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 46. – № 5. – P. 1564-1571.

61. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides / A. Fassihia, Z. Azadpoura, N. Delbaria et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 44. – № 8. – P. 3253-3258.

62. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives / R. S. Kumara, A. Idhayadhulla, A. J. Abdul Nassera, J. Selvinb // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 46. – № 2. – P. 804-810.

63. Oxidation of cationic 1,4-dihydropyridine derivatives as model compounds for putative gene delivery agents / A. Plotniece, K. Pajuste, D. Kaldre et al. // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. – № 40 – P. 8344-8349.

64. An investigation of the bromination of 1,4-dihydropyridine rings / O. Rorlika, Z. Tashmaa, C. M. Barzilaya, M. Srebnika // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52. – № 7. – P. 757-760.

65. 1-Malonyl-1,4-dihydropyridine as a novel carrier for specific delivery of drugs to the brain / H. A. Hassana, M. Abdel-Aziza, G. El-Din et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 17. – № 4. – P. 1681-1692.

66. Sperger C. A. Regioselective addition of organomagnesium reagents to N-silyl activated nicotinic acid esters – a convenient method for the synthesis of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines / C. A. Sperger, K. T. Wanner // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. – № 29-30. – P. 5824-5833.

67. Клиофен – удобный реагент для очень быстрого окисления 1,4-дигидропиридинов / М. М. Heravi, Kh. Bakhtiari, H. A. Oskooie, R. Hekmatshoar // *Журнал органической химии*. – 2007. – Т. 43. – № 9. – С. 1412-1413.

68. N-Nitroso-2-aryl-1,3-oxazolidines catalyzed aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines / L. Penga, J. Wang, Z. Lua et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – № 10. – P. 1586-1588.

69. Ghorbani-Choghamarani A. Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O and/or Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O in the presence of silica sulfuric acid under mild and heterogeneous conditions / A. Ghorbani-Choghamarani, J. Zeinivand // *Synthetic Communications*. – 2010. – V. 40. – P.2457-2463.

70. Nasr-Esfahani M. Efficient Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with Tetrabutylammonium Peroxomonosulfate Catalyzed by Manganese(III) Schiff Base Complexes: The Effect of Schiff Base Complex on the Product Selectivity / M. Nasr-Esfahani, M. Moghadam, G. Valipour // *Synthetic Communications*. – 2009. – V. 39. – P.3867-3879.

71. Antimony (V) chloride-promoted room temperature aromatization of 1,4-dihydropyridines in non-acidic solvent / M. Filipan-Litvic, M. Litvic, I. Capanec, V. Vinkovic // *ARKIVOC*. – 2008. – XI. – P. 96-103.

72. Kumar P. An Expeditious Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Pyridines Using Cetyltrimethylammonium Peroxodisulfate: A Phase Transferring Oxidant / P. Kumar, A. Kumar // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – V. 31. – No. 8. – P. 2299-2303.

73. Kumar A. Oxidative aromatization of 1,4-dihydropyridines and pyrazolines using HbA–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: An efficient biomimetic catalyst system providing metabolites of drug candidates / A. Kumar, R. Awatar Maurya, S. Sharma // Bioorganic & Med. Chem. Letters. – 2009. – 19. – P. 4432-4436.

74. Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> at room temperature / Jinlong Su, Cai Zhang, Dan Lin et al. // Synthetic Communications. – 2010. – V. 40. – P. 595-600.

75. Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Using Supported Nitric Acid on Silica Gel and Poly Vinyl Pyrrolidone (PVP) under Mild and Heterogeneous Conditions / Arash Ghorbani-Choghamarani, Mohsen Nikoorazm, Hamid Goudarzi Afshar et al. // Bull. Korean Chem. Soc. – 2009. – V. 30. – No. 4. – P. 972-974.

76. Filipan-Litvić M. An efficient, metal-free, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with urea–hydrogen peroxide adduct, catalyzed by molecular iodine / M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 5649-5656.

77. Filipan-Litvić M. Rapid, efficient, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with vanadium(V) salts: superiority of classical technique versus microwave promoted reaction / M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 10912-10918.

78. Электрохимическое окисление 4-моноалкилзамещенных 1,4-дигидропиридинов / Б. Туровска, И. Гоба, И. Туровскис и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 12. – С. 1829-1838.

79. Tamaddon F. Oxidation of 1,4-dihydropyridines and 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones to substituted pyridines and pyrimidinones using Ca(OCl)<sub>2</sub> in aqueous media / F. Tamaddon, Z. Razmi // Synthetic Communications. – 2011. – V. 41. – P. 485-492.

80. Filipan-Litvić M. A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with t-butylhydroperoxide, catalysed by iron(III) phthalocyanine chloride / M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. – V. 16. – P. 9276-9282.

81. Lewanowicz A. An intermolecular hydrogen transfer process inducing triplet biradical photochromism of 1-methyl-2,4,4,6-tetraphenyl-1,4-dihydropyridine in the solid state / A. Lewanowicz, R. Gancarz // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – V. 196. – № 1. – 2008. – P. 59-66.

82. Memarian H. R. Ultrasound-assisted photochemical oxidation of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines / H. R. Memarian, M. Abdoli-Senejani // Ultrasonics Sonochemistry. – 2008. – V. 15. – № 2. – P. 110-114.

83. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines catalyzed by ferric perchlorate in ionic liquids with air / Dan Liu, Jianzhou Gui, Chan Wang et al. // Synthetic Communications. – 2010. – V. 40. – P. 1004-1008.

84. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines catalyzed by ferric perchlorate in ionic liquids with air / D. Liu, J. Gui, Ch. Wang, F. Lu et al. // Synthetic Communications. – 2010. – V. 40. – P. 1004-1008.

85. Saini A. New Strategy for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines Catalyzed by DMSO under Aerobic Conditions /

A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu // *Synthetic Communications*. – 2007. – V. 37. – P. 2317-2324.

86. Pd/C-catalyzed selective reduction of aromatic azides with Hantzsch 1,4-dihydropyridine / Zh. G. Liu, X. Q. Niu, W. Yu et al. // *Chinese Chemical Letters*. – 2008. – V. 19. – № 8. – P. 885-888.

87. Xinqiang Fang 9-Phenyl-10-methylacridinium: A Highly Efficient and Reusable Organocatalyst for Mild Aromatization of 1,4-Dihydropyridines by Molecular Oxygen / Xinqiang Fang, You-Cheng Liu, Chaozhong Li // *J. Org. Chem.* – 2007. – 72. – P. 8608-8610.

88. Recupero F. Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide / F. Recupero, C. Punta // *Chem. Rev.* – 2007. – № 107. – P. 3800-3842.

89. An efficient aerobic oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines / Bing Han, Zhengang Liu, Qiang Liu et al. // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62. – P. 2492-2496.

Olena Yu. Nesterova, H. O. Hryshchenko

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

## MAIN DIRECTIONS OF DEVELOPMENT IN 1,4-DIHYDROPYRIDINES CHEMISTRY – A REVIEW

This review covers the literature published over the last 5 years on the practical use, synthesis, and oxidation of 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP). A summary is given on recent research on the biological activity of 1,4-DHP (Hantzsch esters) as antioxidants and calcium channel antagonists. The article provides information about the main trends in the development of pharmaceuticals based on 1,4-DHP. The main directions of the synthesis of 1,4-DHP systems, closely linked to the development of new biologically active substances, are discussed. New and traditional methods for the aromatization of 1,4-DHP are summarized, including recent studies on the mechanism of this reaction.

*Key words:* 1,4-dihydropyridines; biological activity; pharmaceutical drugs; synthesis; aromatization; oxidation.

Олена Ю. Нестерова, А. А. Грищенко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна*

## ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ ХІМІЇ 1,4-ДИГІДРОПІРИДИНІВ – ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Узагальнена література за останні 5 років з основних напрямків практичного використання, синтезу та окиснення сполук 1,4-дигідропіридинового ряду (1,4-ДГП). Висвітлено сучасні напрямлення досліджень біологічної активності 1,4-ДГП (ефірів Ганчу), які пов'язані з їх властивостями як антиоксидантів і антагоністів іонів кальцію та надано інформацію щодо основних тенденцій розвитку лікарських препаратів на базі 1,4-ДГП. Розглянуто основні напрями синтезу 1,4-дигідропіридинових систем, що тісно пов'язані зі створенням нових біологічно-активних речовин. Узагальнена інформація з нових та традиційних методів ароматизації 1,4-ДГП, нових досліджень з механізму їх окиснення.

*Ключові слова:* 1,4-дигідропіридини; біологічна активність; фармацевтичні препарати; синтез; ароматизація; окиснення.

### References

1. Eisner, U., Kuthan, J. *The Chemistry of Dihydropyridines*. Chem. Reviews, 1972, vol. 72, p. 1-42.
2. Kuthan, J., Kurfürst, A. *Development in Dihydropyridine Chemistry*. Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev., 1982, vol. 21, p. 191-261.



3. Gromov, S.P., Fomina, M. V. Advances in the synthesis of 4-aryl and 4-hetarylpyridines. *Uspehi himii*, 2008, vol. 77, no. 12, p. 1129-1152.
4. Sausinsh, A. E., Dubur, G. Ya. Synthesis of 1,4-dihydropyridines in the cyclocondensation reactions. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1992, no. 4, p. 435-467.
5. Morkovnik, A. S., Ohlobyistin, O. Yu. Heterocyclic cation-radicals. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1980, no. 8, p. 1011-1029.
6. Matern, A. I., Charushin, V. N., Chupahin, O. N. Progress in the study of oxidation of dihydropyridines and their analogues. *Uspehi himii*, 2007, vol. 76, no. 1, p. 27-45.
7. Odyinets, A. G., Simkovich, B. Z., Kimenis, A. A., Dubur, G. Ya. Pharmacological effects and mechanism action of 1,4-dihydropyridine drugs on cardiovascular system. *Him. farm. zhurn.*, 1986, no. 12, p. 1443-1455.
8. Edraki, N., Mehdipour, A. R., Khoshneviszadeh, M., Miri, R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today*, 2009, vol. 14, no. 21-22, p. 1058-1066.
9. Vitolina, R. O., Veyta, V. K., Kimenis, A. A. Study of the influence fenigidin on the cardiovascular system. *Ekspierimentalnaya klinicheskaya farmakoterapiya*, 1985, no. 14, p. 124-128.
10. Kastron, V. V., Vitolin, R. O., Dubur, G. Ya. Synthesis and Pharmacological Activity of 1,4-dihydropyridines. *Him. farm. zhurn.*, 1990, p. 14-20.
11. Skrastinsh, I. P., Kastron, V. V., Vitolin, R. O., Stivriyina, M. I., Zolotoyabko, R. M., Dubur, G. Ya. Synthesis and Pharmacological Activity of difuro-1,4-dihydropyridines. *Him. farm. zhurn.*, 1989, no. 2, p. 176-178.
12. Zadionchenko, V. S., Shehyan, G. G., Byileva, A. A., Schikota, A. M., Yalyimov, A. A. Normodipin role in the treatment of patients with cardiovascular disease. *Rus. med. zhurnal*, 2009, vol. 17, no. 23, p. 1554-1558.
13. Katelnitskaya, L. I., Haisheva, L. A. From short-nifedipine to amlodipine and fixed combinations. Problem in the light of contemporary recombination treatment of hypertension. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2008, vol. 4, no. 2, p. 76-80.
14. Makarounas-Kirshmann, K., Glover-Koudounas, S., Ferrari, P. A meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2010, vol. 9, no. 6, p. 63-73.
15. Samerhanova, L. N., Lukyanov, M. M., Masenko, V. P., Boytsov, S. A. Features water-electrolyte metabolism in hypertensive patients and its impact on the parameters of the different classes of antihypertensive drugs. *Sistemnyie gipertenzii*, 2012, no. 2, p. 53-60.
16. Shilova, E. V., Martsevich, S. Yu. Dihydropyridine calcium antagonists: role in the modern treatment of cardiovascular diseases. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2008, vol. 4, no. 2, p. 53-57.
17. Borghi, C., Prandin, M., Dormi, A., Ambrosioni, E. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium channel blocker lercanidipine. *Doctor*, 2010, no. 9, p. 33-39.
18. Kamkin, A. G., Kiseleva, I. S., Kirischuk, S. I., Lozinskiy, I. T. Voltage-controlled calcium channels (Part II). *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 2007, vol. 38, no. 1, p. 14-38.

19. Ioele, G., Luca, M. D., Oliverio, F., Ragno, G. Prediction of photosensitivity of 1,4-dihydropyridine antihypertensives by quantitative structure-property relationship. *Talanta*, 2009, vol. 79, no. 5, p. 1418-1424.
20. Abregoa, V. H., Martínez-Pérez, B., Torres, L. A., Angeles, E., Martínez, L., Marroquín-Pascual, L. J., Moya-Hernández, R., Amaro-Recillas, H. A., Rueda-Jackson, J. C., Rodríguez-Barrientos, D., Rojas-Hernández, A. Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(ortho-morpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: Comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values. *European J. of Medicinal Chem.*, 2010, vol. 45, no. 10, p. 4622-4630.
21. Savina, N. V., Nikitchenko, N. V., Dalivelya, O. V. Diludin and tsebrokrast bioprotectors as a model test systems in vivo. *Mutagenez i kantserogenez. Ekologicheskaya genetika*, 2009, vol. VII, no. 3, p. 30-43.
22. Wojewódzka, M., Grądzka, I., Buraczewska, I., Brzóska, K., Sochanowicz, B., Goncharova, R., Kuzhir, T., Szumiel, I. Dihydropyridines decrease X-ray-induced DNA base damage in mammalian cells. *Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2009, no. 1-2, p. 45-51.
23. Cateni, F., Zacchigna, M., Pedemonte, N., Galiotta, L. J. V., Mazzei, M. T., Fossa, P., Giampieri, M., Mazzei M. Synthesis of 4-thiophen-2'-yl-1,4-dihydropyridines as potentiators of the CFTR chloride channel. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2009, vol. 17, no. 23, p. 7894-7903.
24. Martsevich, S. Yu. Calcium antagonists of the dihydropyridine group: evidence-based medicine data and practical recommendations for the use. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2007, vol. 3, no. 1, p. 55-59.
25. Sturov, N. V., Kobyljanu, G. N. The main clinical and pharmacological properties of dihydropyridine calcium channel blockers for the general practitioner. *Zemskiy vrach*, 2010, no. 4, p. 29-31.
26. Shlyahoto, E. V., Baranova, E. I., Bolshakova, O. O. ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium antagonists in the treatment of hypertension. *Novaya apteka*, 2008, no. 4, p. 53-56.
27. Changa, C.-C., Caoa, S., Kanga, S., Kai, L., Tian, X., Pandey, P., Fernandez Dunne, S., Luan, C.-H. D., Surmeier, J., Silverman, R. B. Antagonism of 4-substituted 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates toward voltage-dependent L-type  $Ca^{2+}$  channels  $Ca_v1.3$  and  $Ca_v1.2$ . *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2010, vol. 18, no. 9, p. 3147-3158.
28. Garaliene, V., Barsys, V., Mačys, A., Vigante, B., Krauze, A. Effect of 4-aryl-2-methyl-5-nitro-1,4-dihydropyridine-3-carboxylates on the guinea pig papillary muscle and isolated human vena saphena magna that is used for coronary artery bypass grafting. *European J. of Medicinal Chem.*, 2011, vol. 46, no. 9, p. 4441-4447.
29. Hui, K., Kwok, Kwok, T. C. Y., Kostelecki, W., Leen, J., Roy, P. J., Feng, Z.-P. Differential sensitivities of  $Ca_v1.2$  IIS5-S6 mutants to 1,4-dihydropyridine analogs. *European J. of Pharmacology*, 2009, vol. 602, no. 2-3, p. 255-261.
30. Edraki, N., Mehdipour, A. R., Khoshneviszadeh, M., Miri, R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today*, 2009, vol. 14, no.21-22, p. 1058-1066.
31. Kumara, A., Maurya, R. A., Sharma, S., Kumar, M., Bhatia, G. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidyslipidemic and antioxidant agents. *European J. of Medicinal Chem.*, 2010, vol. 45, no. 2, p. 501-509.
32. Vlasenko, T. N., Nazarov, V. B., Grebenyuk, A. N. Modern approaches to pharmacological profilaktike of Radiation defeats *Farmakologiya*, 2010, vol. 11, p. 253.

33. Ponomareva, T. V., Kalnitskiy, S. A., Vishnyakova, N. M. Medical exposure and its prevention strategy. *Radiatsionnaya gigiena*, 2008, vol. 1, no. 1, p. 63-68.
34. Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Peethambar, S. K., Shivananda, K. N., Arulmoli, T., Isloor, N. A. Hantzsch reaction: synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *European J. of Medicinal Chem.*, 2011, vol. 46, no. 11, p. 5591-5597.
35. Geyn, V. L., Kazantseva, M. I., Kurbatova, A. A., Voronina, E. V. Synthesis and Antibacterial Activity of 2,6-dimethyl-3,5-dialcoxycarbonyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridines. *Him. farm. zhurnal*, 2011, vol. 45, no. 8, p. 28-29.
36. Magedov, I. V., Evdokimov, N. M., Przhevalskiy, N. M. New methods of synthesizing multicomponent compounds with anticancer activity. *Izvestiya Timiryazevskoy selskohozyaystvennoy akademii*, 2009, no. 1, p. 115-127.
37. Abbas, H. S., El-Sayed, W. A., Fathy, N. M. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms. *European J. of Medicinal Chem.*, 2010, vol. 45, no. 3, p. 973-982.
38. Afanaseva, S. M., Purtov, P. A., Taraban, M. B., Leshina, T. V. Spin chemistry of enzymatic processes. *Uspehi himii*, 2007, vol. 76, no. 7, p. 651-668.
39. Severin, E. S., Rodina, A. V. Problems and prospects of modern anticancer therapy. *Uspehi biologicheskoy himii*, 2006, vol. 46, p. 43-64.
40. Sirisha, K., Shekhar, M. Ch., Umasankar, K. Molecular docking studies and in vitro screening of new dihydropyridine derivatives as human MRP1 inhibitors. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2011, 19, p. 3249-3254.
41. Abbas, H.-A. S., El Sayed, W. A., Fathy, N. M. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms. *European J. of Medicinal Chem.*, 2010, vol. 45, p. 973-982.
42. Hulubei, V., Meikrantz, Sc. B., Quincy, D. A. 4-Isoxazolyl-1,4-dihydropyridines exhibit binding at the multidrug-resistance transporter. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2012, vol. 20, p. 6613-6620.
43. Coburgera, C., Wollmanna, J., M. Kruga Baumert, C., Seifert, M., Molnár, J., Lage, H., Hilgeroth, A. Novel structure-activity relationships and selectivity profiling of cage dimeric 1,4-dihydropyridines as multidrug resistance (MDR) modulators. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2010, vol. 18, no. 14, p. 4983-4990.
44. Roh, E. J., Keller, J. M., Olah, Z., Iadarola, M. J., Jacobson, K. A. Structure-activity relationships of 1,4-dihydropyridines that act as enhancers of the vanilloid receptor 1 (TRPV1). *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2008, vol. 16, no. 20, p. 9349-9358.
45. Yamamoto, T., Niwa, S., Ohno, S., Tokumasu, M., Masuzawa, Y., Nakanishi, C., Nakajo, A., Onishi, T., Koganei, H., Fujita, S., Takeda, T., Kito, M., Ono, Y., Saitou, Y., Takahara, A., Iwata, S., Shoji, M. The structure-activity relationship study on 2-, 5-, and 6-position of the water soluble 1,4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels. *Bioorg. & Medicinal Chem. Letters*, 2008, vol. 18, no. 17, p. 4813-4816.
46. Yamamoto, T., Ohno, S., Niwa, S., Tokumasu, M., Hagihara, M., Koganei, H., Fujita, Sh., Takeda, T., Saitou, Y., Iwayama, S., Takahara, A., Iwata, S., Shoji, M. Asymmetric synthesis and biological evaluations of (+)- and (-)-6-dimethoxymethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid derivatives blocking N-type calcium channels. *Bioorg. & Medicinal Chem. Letters*, 2011, vol. 21, no. 11, p. 3317-3319.
47. Zhang, B., He, W., Shi, X., Huan, M., Huang, Q., Zhou, S. Synthesis and biological activity of the calcium modulator (R) and (S)-3-methyl 5-pentyl 2,6-dimethyl-

4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Bioorg. & Medicinal Chem. Letters*, 2010, vol. 20, no. 3, p. 805-808.

48. Noole, A., Borissova, M., Lopp, M., Kanger, T. Enantioselective Organocatalytic Aza-Ene-Type Domino Reaction Leading to 1,4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.*, 2011, vol. 76, p. 1538-1545.

49. Sirijindalert, T., Hansuthirakul, K., Rashatasakhon, P., Sukwattanasinitt, M., Ajavakom, A. Novel synthetic route to 1,4-dihydropyridines from  $\beta$ -amino acrylates by using titanium (IV) chloride under facile conditions. *Tetrahedron*, 2010, vol. 66, no. 27-28, p. 5161-5167.

50. Palakshi Reddy, B., Rajesh, K., Vijayakumar, V. Palakshi Reddy. Ionic liquid [tbmim]Cl<sub>2</sub>/AlCl<sub>3</sub> under ultrasonic irradiation towards synthesis of 1,4-DHP's. *King Saud University, Arabian J. of Chem.*, 2011, p. 245-249.

51. Sheik Mansoor, S., Aswin, K., Logaiya, K. Sudhan, S. P. N. Melamine trisulfonic acid as an efficient catalyst for the synthesis of 2,6-dimethyl-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5-diethyl/dimethylcarboxylate derivatives via Hantzsch reaction in solvent free condition. *King Saud University, Arabian J. of Chem.*, 2013, article in press.

52. Kikuchi, S., Iwai, M., Murayama, H., Fukuzawa, S. Catalytic synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives using scandium(III) triflate. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, no. 1, p. 114-116.

53. Rafieea, E., Eavania, S., Rashidzadeha, S., Joshaghania, M. Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *Inorganica Chimica Acta*, 2009, vol. 362, no.10, p. 3555-3562.

54. Sueki, Sh., Takei, R., Abe, J., Shimizu, I. Ytterbium-catalyzed synthesis of dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 2011, vol. 52, no. 34, p. 4473-4477.

55. Tao Chen, Xiao-Ping Xu, Hai-Feng Liu, Shun-Jun Ji. A convergent construction of 1,4-dihydropyridine scaffold containing indole fragment. *Tetrahedron*, 2011, vol. 67, no. 30, p. 5469-5476.

56. Ladani, N. K., Mungra, D. C., Patel, M. P., Patel, R. G. Microwave assisted synthesis of novel Hantzsch 1,4-dihydropyridines, acridine-1,8-diones and polyhydroquinolines bearing the tetrazolo[1,5-a]quinoline moiety and their antimicrobial activity assess. *Chinese Chem. Letters*, 2011, vol. 22, no. 12, p. 1407-1410.

57. Zonouz, A. M., Moghani, D. Synthesis of 1,4-Dihydropyridine derivatives under solvent-free and grinding conditions. *Synthetic Communications*, 2011, vol. 41, 2152-2160.

58. Tamaddon, F., Razmi, Z., Jafari, A. A. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 1,4-dihydropyridines using ammonium carbonate in water. *Tetrahedron Letters*, 2010, vol. 51, no. 8, p. 1187-1189.

59. Rebrov, E. V. Microwave organic synthesis in microstructured reactors. *Ros. Him. Zhurn.*, 2011, vol. LV, no. 2, p. 34-42.

60. Sirisha, K., Bikshapathi, D., Achaiah, G., Reddy, V. M. Synthesis, antibacterial and antimycobacterial activities of some new 4-aryl/heteroaryl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(aryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridines. *European J. of Medicinal Chem.*, 2011, vol. 46, no. 5, p. 1564-1571.

61. Fassihia, A., Azadpoura, Z., Delbaria, N., Saghaie, L., Memarian, H. R., Sabet, R., Alborzi, A., Miri, R., Pourabbas, B., Mardaneh, J., Mousavi, P., Moeinifard, B., Sadeghi-aliabadi, H. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides. *European J. of Medicinal Chem.*, 2009, vol. 44, no. 8, p. 3253-3258.

62. Kumar, R. S., Idhayadhulla, A., Abdul Nasser, A. J., Selvin, J. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *European J. of Medicinal Chem.*, 2011, vol. 46, no. 2, p. 804-810.

63. Plotniece, A., Pajuste, K., Kaldre, D., Cekavicus, B., Vigante, B., Turovska, B., Belyakov, S., Sobolev, A., Duburs, G. Oxidation of cationic 1,4-dihydropyridine derivatives as model compounds for putative gene delivery agents. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no. 40, p. 8344-8349.

64. Rorlik, O., Tashma, Z., Barzilay, C. M., Srebnik, M. An investigation of the bromination of 1,4-dihydropyridine rings. *Tetrahedron Letters*, 2011, vol. 52, no. 7, p. 757-760.

65. Hassana, H. A., Abdel-Aziza, M., Abuo-Rahma, G. E.-D. A.A., Farag, H. H. 1-Malonyl-1,4-dihydropyridine as a novel carrier for specific delivery of drugs to the brain. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2009, vol. 17, no. 4, p. 1681-1692.

66. Sperger, C. A., Wanner, K. T. Regioselective addition of organomagnesium reagents to N-silyl activated nicotinic acid esters – a convenient method for the synthesis of 4,4-disubstituted 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no. 29-30, p. 5824-5833.

67. Heravi, M. M., Bakhtiari, Kh., Oskooie, H. A., Hekmatshoar, R. Klioferen – very convenient reagent for the rapid oxidation of 1,4-dihydropyridines. *Zhurnal organicheskoy himii*, 2007, vol. 43, no. 9, p. 1412-1413.

68. Peng, L., Wang, J., Lu, Z., Liu, Z.-q., Wu L.-m. N-Nitroso-2-aryl-1,3-oxazolidines catalyzed aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, no. 10, p. 1586-1588.

69. Ghorbani-Choghamarani, A., Zeinivand, J. Ghorbani-Choghamarani A. Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  and/or  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  in the presence of silica sulfuric acid under mild and heterogeneous conditions. *Synthetic Communications*, 2010, vol. 40, p. 2457-2463.

70. Nasr-Esfahani, M., Moghadam, M., Valipour, G. Efficient Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with Tetrabutylammonium Peroxomonosulfate Catalyzed by Manganese(III) Schiff Base Complexes: The Effect of Schiff Base Complex on the Product Selectivity. *Synthetic Communications*, 2009, vol. 39, p. 3867-3879.

71. Filipan-Litvic, M., Litvic, M., Capanec, I., Vinkovic, V. Antimony (V) chloride-promoted room temperature aromatization of 1,4-dihydropyridines in non-acidic solvent. *ARKIVOC*, 2008, XI, p. 96-103.

72. Kumar, P., Kumar, A. An Expedient Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines to Pyridines Using Cetyltrimethylammonium Peroxodisulfate: A Phase Transferring Oxidant. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2010, vol. 31, no. 8, p. 2299-2303.

73. Kumar, A., Awatar Maurya, R., Sharma, S. Oxidative aromatization of 1,4-dihydropyridines and pyrazolines using  $\text{HbA-H}_2\text{O}_2$ : An efficient biomimetic catalyst system providing metabolites of drug candidates. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, 2009, 19, p. 4432-4436.

74. Su, J., Zhang, C., Lin, D., Duan, Y., Fu, X., Mu, R. Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{V}_2\text{O}_5$  at room temperature. *Synthetic Communications*, 2010, vol. 40, p. 595-600.

75. Ghorbani-Choghamarani, A., Nikoorazm, M., Goudarziafshar, H., Shiri, L., Chenani, Z. Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Using Supported Nitric Acid on Silica Gel and Poly Vinyl Pyrrolidone (PVP) under Mild and Heterogeneous Conditions. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2009, vol. 30, no. 4, p. 972-974.

76. Filipan-Litvic', M., Litvic', M., Vinkovic', V. An efficient, metal-free, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with urea-hydrogen peroxide adduct, catalyzed by molecular iodine. *Tetrahedron*, 2008, no. 64, p. 5649-5656.
77. Filipan-Litvic', M., Litvic', M., Vinkovic, V. Rapid, efficient, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with vanadium(V) salts: superiority of classical technique versus microwave promoted reaction. *Tetrahedron*, 2008, vol. 64, p. 10912-10918.
78. Turovska, B., Goba, I., Turovskis, I., Grinberga, S., Belyakov, S., Stupnikova, S., Liepinsh, E., Stradyin, Ya. Electrochemical oxidation of 4-mono-alkyl substituted 1,4-dihydropyridines. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 2008, no. 12, p. 1829-1838.
79. Tamaddon, F., Razmi, Z. Oxidation of 1,4-dihydropyridines and 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones to substituted pyridines and pyrimidinones using  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$  in aqueous media. *Synthetic Communications*, 2011, v. 41, p. 485-492.
80. Filipan-Litvic', M., Litvic', M., Vinkovic, V. A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with t-butylhydroperoxide, catalysed by iron(III) phthalocyanine chloride. *Bioorg. & Medicinal Chem.*, 2008, vol. 16, p. 9276-9282.
81. Lewanowicz, A., Gancarz, R. An intermolecular hydrogen transfer process inducing triplet biradical photochromism of 1-methyl-2,4,4,6-tetraphenyl-1,4-dihydropyridine in the solid state. *J. of Photochem. and Photobiol. A: Chem.*, 2008, vol. 196, no. 1, p. 59-66.
82. Memarian, H. R., Abdoli-Senejani, M. Ultrasound-assisted photochemical oxidation of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyridines. *Ultrasonics Sonochem.*, 2008, vol. 15, no. 2, p. 110-114.
83. Liu, D., Gui, J., Wang, C., Lu, F., Yang, Y., Sun, Z. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines catalyzed by ferric perchlorate in ionic liquids with air. *Synthetic Communications*, 2010, vol. 40, p. 1004-1008.
84. Liu, D., Gui, J., Wang, C., Lu, F., Yang, Y., Sun, Z. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines catalyzed by ferric perchlorate in ionic liquids with air. *Synthetic Communications*, 2010, vol. 40, p. 1004-1008.
85. Saini, A., Kumar, S., Sandhu, J.S. New Strategy for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines Catalyzed by DMSO under Aerobic Conditions. *Synthetic Communications*, 2007, vol. 37, p. 2317-2324.
86. Liu, Zh. G., Niu, X. Q., Yu, W., Yang, L., Liu, Z. L. Pd/C-catalyzed selective reduction of aromatic azides with Hantzsch 1,4-dihydropyridine. *Chinese Chem. Letters*, 2008, vol. 19, no. 8, p. 885-888.
87. Fang, X., Liu, Y.-Ch., Li, Ch. 9-Phenyl-10-methylacridinium: A Highly Efficient and Reusable Organocatalyst for Mild Aromatization of 1,4-Dihydropyridines by Molecular Oxygen. *J. Org. Chem.*, 2007, 72, p. 8608-8610
88. Recupero, F., Punta, C. Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide. *Chem. Rev.* 2007, no. 107, p. 3800-3842.
89. Han, B., Liu, Zh., Liu, Q., Yang, L., Liu, Z.-L., Yu, W. An efficient aerobic oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, p. 2492-2496.

*Надійшла до редколегії 18.03.13*

УДК 544.635

Виктор Ф. Варгалюк,<sup>1,\*</sup> В. В. Полтавец,<sup>1</sup> Елена В. Груздева<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72, Днепропетровск 49010, Украина<sup>2</sup>Украинский государственный химико-технологический университет, пр. Гагарина, 8, Днепропетровск 49005, Украина

## ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЕ ОКСИДОВ МАРГАНЦА НА ПЛАТИНОВОМ И СТАЛЬНОМ ЭЛЕКТРОДАХ

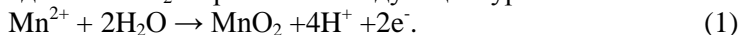
С использованием хроновольтамперометрического метода изучено влияние температуры и природы материала подложки (платина, сталь 12Х18Н10Т) на механизм процессов электрохимического окисления  $Mn^{2+}$  до  $MnO_x$  в уксуснокислом электролите. Анализ поляризационных кривых при  $T \leq 323$  К подтвердил предположение о существенном влиянии замедленной стадии гидролиза на процесс формирования окисной пленки. В области  $T \geq 323$  К зафиксировано изменение характера I, E-зависимостей, выраженное в появлении дополнительного пика, что указывает на смену механизма образования оксидных соединений марганца. Установлено, что природа подложки существенно не влияет на процесс осаждения  $MnO_x$ . Фазовый состав пленок, сформированных при  $T \geq 333$  К, изучен методом рентгеновской дифракции. Полученные пленки представляют собой поликристаллическое образование, состоящее из смеси  $\gamma$ - $MnO_2$  и  $Mn_3O_4$  фаз различной кристаллографической ориентации. По интенсивности дифракционных пиков установлена зависимость соотношения форм  $Mn^{3+}/Mn^{4+}$  в осадке от температуры осаждения пленки. Выявлен характер влияния температуры на степень кристалличности осадка. Методом сканирующей электронной микроскопии исследована морфология полученных осадков. Зафиксировано значительное растрескивание осадка при  $T = 323$  К, обусловленное изменением степени гидратации в оксиде.

*Ключевые слова:* оксид марганца; температурный эффект; материал подложки; механизм формирования осадка.

**Введение.** Оксиды марганца, получаемые электрохимическим методом, являются перспективным материалом для электрохимических систем в связи с дешевизной сырья и низкой токсичностью. Они нашли широкое применение в химических источниках тока, суперконденсаторах, в топливных элементах и в качестве катализатора в органическом синтезе [1].

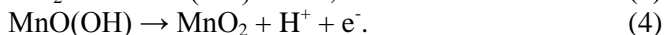
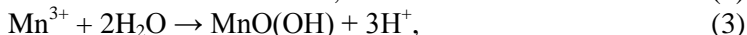
Электролитический диоксид марганца обычно получают анодным осаждением из кислых растворов солей двухвалентного марганца. Большое число исследований посвящено механизму окисления иона  $Mn^{2+}$  до  $MnO_2$ , например [2; 3] и ссылки в этих работах.

Общий процесс осаждения  $MnO_2$  выражается следующим уравнением



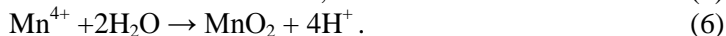
Однако, реакция (1) не является одностадийной. Существует обоснованная точка зрения, что окисление иона  $Mn^{2+}$  происходит согласно следующим элементарным

реакциям, включающим образование устойчивого соединения  $MnO(OH)$  [3]:



\* Corresponding author: Tel.: +380567768253; fax: +380563749841; e-mail address: vargaljuk@i.ua

В тоже время многие авторы считают, что при некоторых условиях реализуется альтернативный механизм, включающий реакцию диспропорционирования [4]:



Влияние температуры на процесс электроосаждения оксида марганца упоминается в [5], однако этому вопросу не было уделено должное внимание. Целью нашей работы было изучение влияния температурного фактора на механизм реакции окисления иона  $\text{Mn}^{2+}$  до  $\text{MnO}_2$ . Так же нас интересовал вопрос, влияет ли на процесс электроформирования оксида марганца материал подложки, поэтому мы сравнили процессы на поверхности платины и нержавеющей стали.

**Методика эксперимента.** Электродные процессы исследовались в растворе ацетата марганца, содержащего 0.1 М  $\text{Mn}(\text{Ac})_2$ , 1 М  $\text{NaAc}$  (рН = 5.2).

Электроосаждение пленок  $\text{MnO}_x$  проводили в гальваностатическом режиме из уксуснокислого электролита, состав которого приведен выше, при анодной плотности тока 1.7 мА/см<sup>2</sup> в интервале температур от 293 до 353 К в течении 600 с.

В работе использовались электроды из платины и нержавеющей стали марки 12Х18Н10Т. Поверхность рабочего электрода из нержавеющей стали перед каждым экспериментом зачищали наждачной бумагой Р 1500, обезжиривали оксидом магния, протравливали в смеси кислот  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{HCl}$  в соотношении 5 : 12 в течении 5 минут, тщательно промывали дистиллированной водой. Поверхность рабочего электрода из платины перед каждым экспериментом полировали оксидом магния, затем обрабатывали в смеси горячей серной кислоты и перекиси водорода в течении 3 мин.

Все потенциалы в работе приведены относительно насыщенного хлорсеребряного электрода сравнения (н.х.с.).

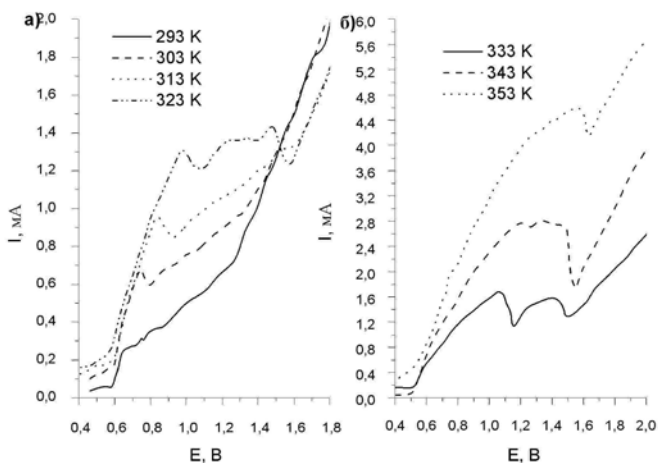
Кинетику электроосаждения  $\text{MnO}_x$  из уксуснокислого электролита исследовали методом хроновольтамперометрии. Электрохимические измерения проводили с использованием потенциостата ПИ-50-1 и программатора ПР-8. Вольтамперограммы регистрировали двухкоординатным потенциометром Н307/1.

Морфологию поверхности осадков исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) растровым электронным микроскопом РЭМ-106И. Фазовый состав осадков исследовали с помощью дифрактометра ДРОН-4 с компьютерным интерфейсом (CuK $\alpha$ -излучение).

**Обсуждение результатов.** На рис. 1 представлены поляризационные кривые электроосаждения оксида марганца на платиновый электрод при температурах от 293 до 353 К с шагом 10 К. При анализе зависимостей можно выделить 3 характерных участка: область низких (до 0.6 В), средних (от 0.6 до 1.5 В) и высоких поляризаций (более 1.5 В). Область низкой поляризации характеризуется очень низкими значениями токов. Область средних поляризаций для вольтамперных зависимостей на рис. 1а отличается появлением одного пика при  $T \leq 313$  К, соответствующего предположительно окислительно-восстановительной реакции (2), с повышением температуры высота пика возрастает и значение потенциала сдвигается в более положительную сторону. Следующая за пиком зона плато может быть связана с химическими процессами, предположительно с реакцией (3). По-видимому, здесь происходит образование и агрегация аморфного осадка  $\text{MnO}(\text{OH})$ , который закрывает поверхность и препятствует проникновению ионов  $\text{Mn}^{2+}$  к границе раздела фаз металл/электролит. При  $T = 323$  К наблюдается появление второго пика при  $E \sim 1.45$  В. Появление дополнительного пика

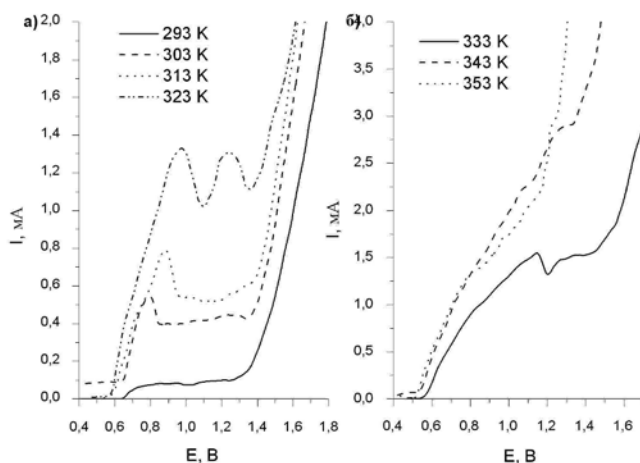


свидетельствует об изменении механизма формирования осадка  $MnO_x$ . Можно предположить, что здесь реализуются условия, обеспечивающие протекание параллельной реакции в соответствии с уравнениями (5) и (6). Появление двух пиков при 323 К отмечалось ранее в [5], однако их природа не обсуждалась. Область средних поляризации для зависимостей на рис. 1б характеризуется сближением двух пиков, высота которых одинакова, и визуально разделить их при  $T \geq 343$  К достаточно сложно.



**Рис 1.** Поляризационные кривые электроосаждения оксидных соединений марганца на платиновом электроде при (а) 293, 303, 313, 323 К, (б) 333, 343, 353 К, скорость развертки 10 мВ/с

В области высоких поляризации ( $E > 1.5$  В) параллельно основному процессу начинается интенсивное выделение кислорода.



**Рис 2.** Поляризационные кривые электроосаждения оксидных соединений марганца на стальном электроде при (а) 293, 303, 313, 323 К, (б) 333, 343, 353 К, скорость развертки 10 мВ/с

На рис. 2 представлены поляризационные кривые электроосаждения оксида марганца на стальном электроде при температурах от 293 до 353 К с шагом 10 К. Следует отметить, что на платиновом электроде и на электроде из нержавеющей

стали регистрируются сходные вольтамперные зависимости с характерным одним пиком при  $T \leq 313$  K и появлением второго пика при  $T \geq 323$  K в области средних поляризации. Приведенные на рис. 1 и 2 поляризационные зависимости были обработаны с использованием температурно-кинетического метода, предложенного С. В. Горбачевым [6]. Связь температуры, плотности тока и энергии активации на начальном участке вольтамперограммы описываются уравнением:

$$W_a = RT^2 \left( \frac{\partial \ln i}{\partial T} \right)_A. \quad (7)$$

На рис. 3 представлены зависимости плотности тока от температуры в аррениусовских координатах для Pt и стального электродов, относящиеся к реакции (2).

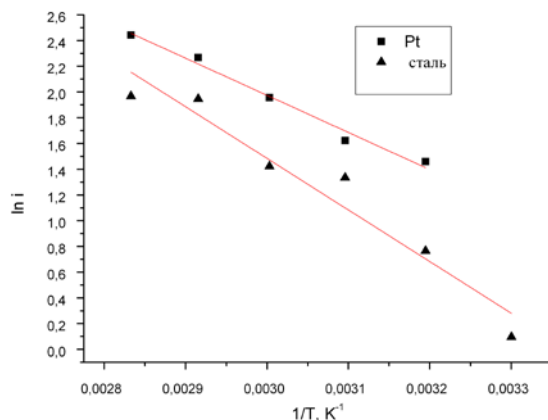


Рис. 3. Зависимость  $\ln i - 1/T$  при потенциале электрода  $E = 0,65$  В для Pt и стального электродов

Результаты наших вычислений при  $E = 0.65$  В сведены в таблицу и дают нам основания для следующих выводов о кинетике исследованных процессов.

Энергия активации реакции электроокисления двухвалентного марганца до трехвалентного состояния на стальном электроде несколько выше, чем на Pt, но сами величины имеют такой порядок, который не дает основания считать, что эта стадия является замедленной. Однако сложная форма поляризационных кривых при более положительных потенциалах подтверждает наши предположения о замедленной стадии гидролиза, следующей после электрохимической реакции.

Таблица

Рассчитанные энергии активации окисления  $Mn^{2+}$  до  $Mn^{3+}$  при  $E = 0,65$  В на Pt и стальном электродах

Материал электрода	$W_a$ , кДж/моль
Pt	24
сталь	33

Фазовий состав пленок, сформированных при 333 и 353 К, изучали методом рентгеновской дифракции (рис. 4). Как следует из полученных данных, оксид представляет собой поликристаллическое образование, состоящее из смеси  $\gamma$ - $\text{MnO}_2$  и  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  фаз различной кристаллографической ориентации. Наиболее интенсивные дифракционные пики соответствовали  $\gamma$ - $\text{MnO}_2$ , полученному при 353 К. С понижением температуры до 333 К  $\gamma$ - $\text{MnO}_2$  характеризуется низкой кристаллическостью, проявляющейся в широких, плохо выраженных пиках на дифрактограммах, однако пики, характерные для  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  фазы, стали более выраженными и по интенсивности сопоставимы с пиками, характеризующими  $\gamma$ - $\text{MnO}_2$ . Можно предположить, что при изменении температуры осаждения изменяется соотношение форм в  $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$ . Для температур ниже 323 К получаемые пленки характеризуются аморфной структурой.

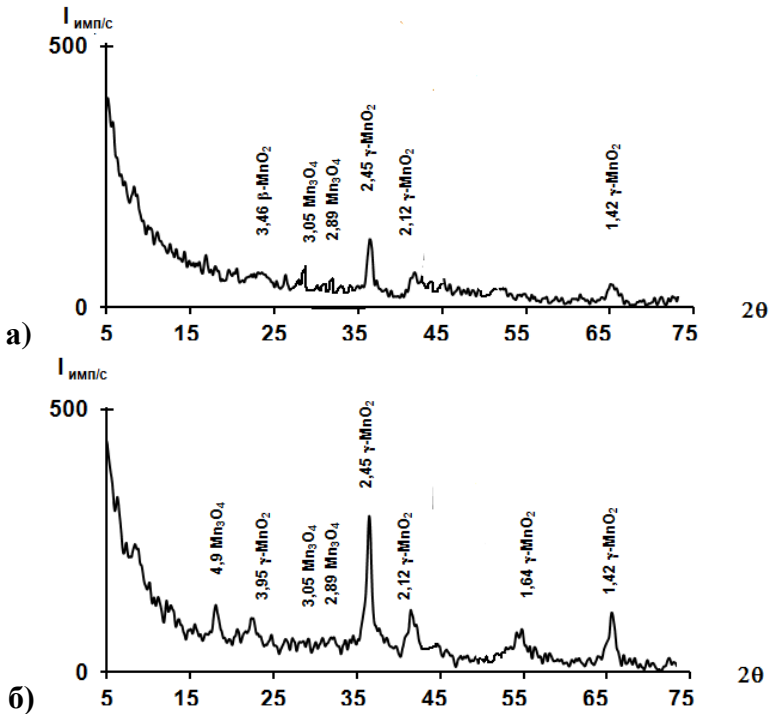


Рис. 4. Рентгеновские дифрактограммы пленок, полученных на поверхности стали при а) 333 К, б) 353 К

Морфология осадка в значительной мере зависит от температуры, при которой осаждалась пленка (рис. 5).

С повышением температуры до 323 К наблюдается образование осадков со значительными трещинами, очевидно за счет того, что пленка приобретает более выраженную кристаллическую структуру. При температуре 323 К наблюдается максимальное растрескивание осадка и фиксируется появление кристаллов субмикронных размеров. При дальнейшем повышении температуры до 353 К трещины постепенно исчезают и наблюдается образование крупнокристаллического осадка.

Образование трещин мы можем связать с изменением степени гидратации (содержанием кристаллизационной воды) в оксиде, которая может зависеть от механизма формирования осадка. Можно предположить, что при 323 К и выше формирование  $MnO_x$  пленки происходит параллельно по двум альтернативным механизмам. Анализ поляризационных кривых, приведенный выше, подтверждает это предположение.

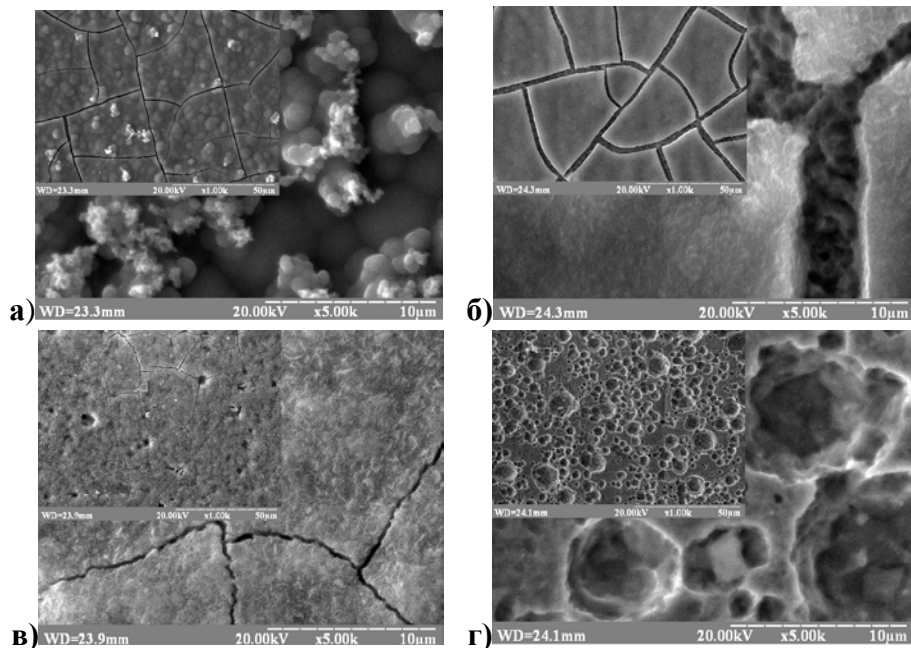


Рис. 5. Микрофотографии (СЭМ)  $MnO_x$  пленок осажденных при (а) 313 К, (б) 323 К, (в) 333 К, (г) 353 К на поверхности стали в течении 600 с при  $i_d = 1.7 \text{ mA/cm}^2$

**Выводы.** Из полученных экспериментальных данных и их анализа следует, что температурный фактор имеет существенное влияние на механизм формирования, а, следовательно, и на структуру и морфологию пленки оксидов марганца, образующейся при электроокислении ионов  $Mn^{2+}$  из уксуснокислых растворов. При температурах ниже 323 К наблюдается образование аморфных структур с высокой степенью гидратации. Здесь реализуется механизм процесса, в рамках которого значительная роль отводится влиянию стадии гидролиза продуктов реакции. При температурах выше 323 К наблюдается образование осадков с кристаллической структурой, вероятно вследствие появления параллельного механизма образования  $MnO_x$ . Также следует отметить существенное влияние температуры на соотношение валентных состояний марганца в осадке. Электрокинетические измерения показали, что природа подложки существенно не влияет на характер процесса осаждения оксидных соединений марганца.

### Библиографические ссылки

1. Зарецкий С. А. Технология электрохимических производств / С. А. Зарецкий, В. Н. Сучков, В. А. Шляпников. – М., 1970. – 423 с.
2. Duarte M.M.E. Electrooxidation of Mn(II) to  $MnO_2$  on graphite fibre electrodes / M.M.E. Duarte, A.S. Pilla, C.E. Mayer // J. Appl. Electrochem. – 2003. – V. 33 – P. 387-392.

3. Petitpierre J-Ph. Oxydation Du  $MnSO_4$  en dioxide de manganese dans  $H_2SO_4$  30% / J-Ph. Petitpierre, Ch. Comminellis, E. Plattner // *Electrochem. Acta.* – 1990. – V. 35, № 1 – P. 281-287

4. Davies G. Some aspects of the chemistry of manganese (III) in aqueous solution / G. Davies // *Coord. Chem. Rev.* – 1969. – V. 4, – P. 199-224.

5. Rogulski Z.. Electrochemical behavior of  $MnO_2$ /RVC system / Z. Rogulski, M. Chotkowski // *Journal of New Materials for Electrochemical Systems.* – 2006. – №. 9. – P. 401-408.

6. Горбачев С.В. Влияние температуры на электролиз, как кинетический метод исследования природы электрохимических процессов / С.В. Горбачев // Четвертое совещание по электрохимии. Сб. научных трудов. – М: АН СССР, 1959. – С. 61-71.

Viktor F. Vargalyuk,<sup>1</sup> V. V. Poltavets,<sup>1</sup> Helen V. Gruzdeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

<sup>2</sup>*Ukraine State Chemical Technology University, 8, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49005, Ukraine*

## THE INFLUENCE OF TEMPERATURE ON MANGANESE OXIDES ELECTRODEPOSITION ON PLATINUM AND STEEL ELECTRODES

The influences of temperature and substrate material (platinum, steel 12C18N10T) on the mechanism of the electrochemical oxidation of  $Mn^{2+}$  to  $MnO_x$  in the acetic acid electrolyte were investigated using chronovoltamperometry method. Analysis of polarization curves at  $T \leq 323$  K proved that the hydrolysis reaction like rate-determining step strongly influenced the process of oxide film formation. It was observed the additional oxidation peak currents on i, E - curves at  $T \geq 323$  K. It has been interpreted like another manganese oxide film formation mechanism take place. It was experimentally found that the substrate material didn't substantial effect on the  $MnO_x$  electrodeposition process. The structures of films formed at  $T \geq 333$  K was investigated using X-ray diffraction. The polycrystalline coatings consisting of a mixture  $\gamma$ - $MnO_2$  and  $Mn_3O_4$  phases with different crystallographic orientation were observed. The analysis of XRD patterns was allowed to estimate the dependence of  $Mn^{3+} / Mn^{4+}$  ratio in the film from the temperature of coating deposition. It was determined the dependence of the crystalline degree from the temperature of coating deposition. Scanning electron microscopy (SEM) was used to study the morphology of the obtained samples. It was found a significant cracking on the coating obtained at  $T = 323$  K. It has been explained changing of hydration degree in the oxide.

*Key words:* manganese oxide; the influence of temperature; substrate material; the mechanism of precipitate formation.

Віктор Ф. Варгалюк,<sup>1</sup> В. В. Полтавець,<sup>1</sup> Олена В. Груздева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49010, Україна*

<sup>2</sup>*Український державний хіміко-технологічний університет, пр. Гагаріна, 8, Дніпропетровськ 49005, Україна*

## ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ НА ЕЛЕКТРООСАДЖЕННЯ ОКСИДІВ МАНГАНУ НА ПЛАТИНОВОМУ ТА СТАЛЕВОМУ ЕЛЕКТРОДАХ

З використанням хроновольтамперометричного методу досліджено вплив температури і природи матеріалу підкладки (платина, сталь 12X18N10T) на механізм процесів електрохімічного окиснення  $Mn^{2+}$  до  $MnO_x$  в оцтовому електроліті. Аналіз поляризаційних кривих при  $T \leq 323$  К підтвердив допущення про суттєвий вплив загальмованої стадії гідролізу на процес формування оксидної плівки. При  $T \geq 323$  К зафіксовано зміну характеру I, E-залежностей, яка виражена в появі додаткового піку, що свідчить про зміну механізму

утворення оксидних сполук мангану. Встановлено, що природа підкладки суттєво не впливає на процес осадження  $MnO_x$ . Фазовий склад плівок, сформованих при  $T \geq 333$  K, було вивчено методом рентгенівської дифракції. Одержані плівки являють собою полікристалічні утворення, які складаються із суміші  $MnO_2$  і  $Mn_3O_4$  фаз різної кристалічної орієнтації. За інтенсивністю дифракційних піків встановлена залежність між співвідношенням форм  $Mn^{3+}/Mn^{4+}$  в осаді і температурою осадження плівки. Виявлено характер впливу температури на ступінь кристалічності осаду. Методом скануючої електронної мікроскопії досліджено морфологію одержаних осадів. Зафіксовано значне розтріскування осаду при  $T = 323$  K, що обумовлено зміною ступеня гідратації в оксиді.

*Ключові слова:* оксид мангану; температурний ефект; матеріал підкладки; механізм формування осаду.

### References

1. Zaretskiy, S. A., Suchkov, V. N., Shlyapnikov, V. A. *Tehnologiya elektrohimicheskikh proizvodov*, Moscow, 1970, 423 p.
2. Duarte, M.M.E., Pilla, A.S., Mayer, C.E. Electrooxidation of Mn(II) to  $MnO_2$  on graphite fibre electrodes. *J. Appl. Electrochem.*, 2003, vol. 33, p. 387-392.
3. Petitrierre, J-Ph., Comminellis, Ch., Plattner, E. Oxydation Du  $MnSO_4$  en dioxide de manganese dans  $H_2SO_4$  30%. *Electrochem. Acta*, 1990, vol. 35, no. 1, p. 281-287.
4. Davies, G. Coord. Some aspects of the chemistry of manganese (III) in aqueous solution. *Chem. Rev.*, 1969, vol. 4, p. 199-224.
5. Rogulski, Z., Chotkowski, M. Electrochemical behavior of  $MnO_2/RVC$  system. *Journal of New Materials for Electrochemical Systems*, 2006, no. 9, p. 401-408.
6. Gorbachev, S.V. Effect of temperature on electrolysis as kinetic method for investigating the nature of the electrochemical processes. *Chetvertoe soveschanie po elektrohimii. Sb. nauchnyih trudov*, 1959, p. 61-71.

*Надійшла до редколегії 29.03.13*

УДК 541.135.6

Юрій Г. Криштоп\*, Т. Н. Калюжная, Віталій В. Трофіменко

*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина*

## СТАДИИ ГАЛЬВАНОСТАТИЧЕСКОГО ФАЗООБРАЗОВАНИЯ ЦИНКА НА ВОЛЬФРАМОВОМ ЭЛЕКТРОДЕ ИЗ ЦИНКАТНОГО РАСТВОРА

На основании классической теории гальваностатического фазообразования и кинетической концепции Феттера исследовано фазообразование цинка на вольфрамовом электроде из цинкатного раствора (0,5 М ZnO, 6 М NaOH). В области плотности тока 200-600 мА/см<sup>2</sup> определено: перенапряжение перехода (100-200 мВ), перенапряжение кристаллизации (50-60 мВ), работа фазообразования ((2-12) × 10<sup>-20</sup> Дж), число атомов в зародыше (2-10).

Обосновано предположение, что фазообразование осуществляется на восстановленных участках окисленной поверхности вольфрама. В изученном диапазоне плотности тока зародыши формируются на энергетически однородных центрах электрода. Низкое значение коэффициента переноса ( $\alpha = 0,26$ ) отражает слабое влияние электрического поля двойного слоя на энергию активации переноса заряда.

*Ключевые слова:* фазообразование цинка; стадия разряда; стадия кристаллизации; зародыши; адатомы; транзиент перенапряжения.

Интерес к фундаментальным аспектам теории электрокристаллизации металлов обусловлен интенсивным развитием электрохимических технологий наносистем [1]. В ряду нерешенных и дискуссионных проблем этой области электрохимии остается задача определения термодинамических и кинетических особенностей принципиально важных стадий переноса заряда и кристаллизации. Для гальваностатических условий нуклеации идентификация этих стадий рассматривалась в работах [2-4] согласно концепции Феттера [5], основанной на разделении перенапряжения процесса  $\eta$  на слагаемые перенапряжения перехода  $\eta_{\text{п}}$ , кристаллизации  $\eta_{\text{к}}$ , диффузии  $\eta_{\text{д}}$  и реакции  $\eta_{\text{р}}$ . В настоящем исследовании такой подход использован при анализе образования зародышей цинка из цинкатного электролита на вольфрамовом электроде. Выбор вольфрама в качестве чужеродного электрода определялся отсутствием осложняющего анализ нуклеации эффекта «недонапряжения» при образовании фазы цинка и низким током обмена реакции выделения водорода.

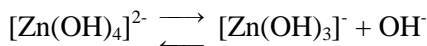
В экспериментах использовали щелочь квалификации ос.ч. и трижды перегнанную воду. Электролит (0,5 М ZnO и 6 М NaOH) готовился растворением цинка чистотой 99,998% с использованием платинового контакта в растворе NaOH. Анодом и электродом сравнения служили омедненные платиновые пластинки, покрытые цинком из сернокислового электролита. Ячейка термостатировалась при 25°C, раствор деаэрировался очищенным аргоном. Катодные перенапряжения и ток приняты положительными величинами.

Экспериментальные  $\eta, t$ -зависимости получены импульсным гальваностатическим методом на торцевом вольфрамовом электроде (площадь поверхности  $3,14 \times 10^{-4}$  см<sup>2</sup>). Импульсы тока задавались непосредственно от программатора ПР-8, гальваностатированного цепочкой сопротивлений. Перед каждым измерением электрод выдерживался 15 секунд в разведенной соляной

\* Corresponding author: Tel.: +380567768253; fax: +380563749841; e-mail address: krishtop@mail.ru

кислоте (1:1), полировался три минуты на фетре, покрытом суспензией MgO, промывался водой и рабочим раствором. Перед подачей импульса тока электрод выдерживался три минуты при анодном потенциале  $E = 100$  мВ. Транзиенты  $\eta(t)$  фиксировались осциллографом С9-8, запуск которого синхронизовался с соответствующим шагом программатора. Критерием воспроизводимости экспериментальных данных было совпадение  $\eta(t)$ , отвечающих  $I = 100$  мкА.

Примеры характерных гальваностатических транзиентов  $\eta(t)$  показаны на рис. 1. Они имеют обычную для процессов нуклеации экстремальную форму. Анализ  $\eta, t$ -зависимостей проводился в предположении, что весь ток импульса относился к восстановлению преобладающих в растворе ионов  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ , т.е. расходом определенного количества электричества на параллельные процессы заряжения двойного слоя и восстановление оксидных соединений вольфрама и доноров протона пренебрегали (данные о псевдоемкости и вольтамперограмма электрода приведены ниже). Также можно было пренебречь слагаемыми перенапряжения  $\eta_d(t)$  и  $\eta_p(t)$ : расчеты показали, что максимальные значения  $\eta_d(t)$  не превышали 1 мВ, а предшествующая разряду реакция протекает обратимо [6].



В соответствии с этим, в исследуемой системе транзиенты  $\eta(t)$  определялись торможением только стадий разряда и кристаллизации:

$$\eta(t) = \eta_n(t) + \eta_k(t) \quad (1)$$

Дальнейший анализ относится исключительно к моменту  $\tau$ , отвечающему максимуму  $\eta, t$ -зависимости в области массового фазообразования.

Количественный анализ стадии кристаллизации выполнялся в рамках теории [7], учитывающей изменение пересыщения по адатомам в течении фазообразования. Определялись: концентрация адатомов серебра при равновесном потенциале  $c_0$  и в момент  $\tau$   $c_\tau$ , перенапряжения  $\eta_k$  и  $\eta_n$ :

$$c_0 = \frac{RTi}{(nF)^2 \eta'_0}, \dots, \eta'_0 = \left( \frac{\partial \eta_k(t)}{\partial t} \right)_{t=0}, \dots, \eta_k = \frac{RT}{nF} \ln \frac{c_\tau}{c_0}$$

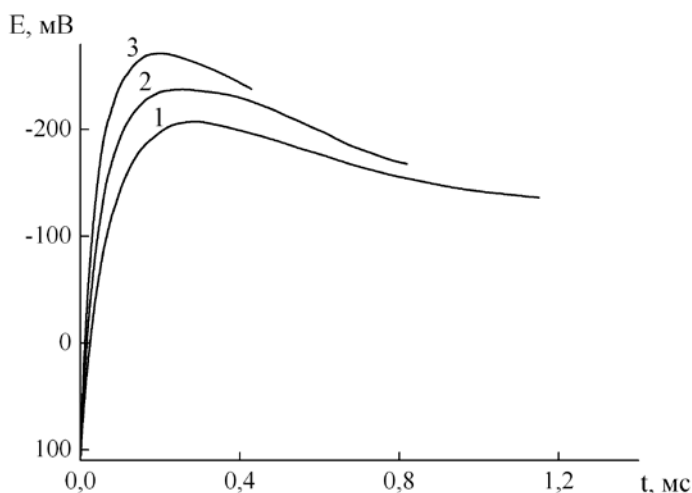


Рис. 1. Характерные транзиенты перенапряжения для различных значений тока импульсов, (мкА): 1–100, 2–140, 3–180



при расчетах  $\eta_{\text{п}}$  использовалось уравнение (1),  $c_{\text{т}}$  определялось по закону Фарадея. Работу нуклеации  $A$  и число атомов в зародыше  $g$  рассчитывали с учетом трехмерного фазообразования с использованием кинетического уравнения [7]:

$$\ln \frac{iP}{\tau} = K_1 - \frac{K_2}{\eta_{\text{к}}^2} \quad (2)$$

Здесь  $P = \frac{\eta_0' \tau}{\left(1 + \frac{nF\tau\eta_0'}{RT}\right) \eta_{\text{к}}^3}$ ,  $K_1$  – кинетическая постоянная,  $K_2$  – термодинамическая

постоянная, определяющая величины  $A$  и  $g$ :

$$A = \frac{K_2 kT}{\eta_{\text{к}}^2}, \quad g = \frac{2K_2 RT}{nF\eta_{\text{к}}^3}.$$

Здесь  $k$  – постоянная Больцмана, остальные величины имеют свои обычные значения.

Использование уравнений теории [7] предполагает адсорбционную природу емкости чужеродного электрода, которая определяет пересыщение в системе. Анализ поляризационной емкости  $C_{\text{п}}$  вольфрамового электрода проводился сопоставлением гальваностатических транзиентов потенциала в фоновом растворе NaOH и цинкатном растворе (пример транзиентов приведен на рис. 2). Как видно, взаимное расположение кривых отвечает более низкому значению  $C_{\text{п}}$  в цинкатном растворе. Этот эффект является необычным, так как ток обмена реакции восстановления ионов  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$  ( $\approx 10^{-2}$  А/см<sup>2</sup> [6]) существенно превышает ток обмена выделения водорода на вольфраме ( $\approx 10^{-5}$  А/см<sup>2</sup> [5]). Влияние ионов цинка на изменение поляризационной емкости в области анодных потенциалов не может быть следствием образования адсорбционного слоя или поверхностного сплава цинка. Об этом свидетельствует циклическая вольтамперограмма (рис. 3), которая указывает на отсутствие пиков подпотенциального осаждения субатомных слоев.

Тем не менее, наиболее вероятной причиной снижения  $C_{\text{п}}$  в присутствии ионов цинка является их восстановление при  $E > 0$  благодаря реализации только катодной составляющей тока [8] (до включения импульса тока восстановленной формы цинка не было). При этом атомы цинка образуют с вольфрамовым электродом очень слабую связь, которая не отражается на вольтамперограмме. В отсутствие эффекта недонапряжения атомы цинка оказываются неустойчивыми и ионизируются, а освобождающиеся электроны смещают потенциал в область отрицательных значений, что проявляется в снижении емкости  $C_{\text{п}}$  относительно значений в растворе фона. В отличие от этого, в растворе NaOH электроны связываются стабильными продуктами восстановления доноров протона и оксида вольфрама. Несмотря на окисление атомов цинка при  $E > 0$  природа поляризационной емкости  $C_{\text{п}}$  и ее заряджение определяются именно реакцией восстановления ионов цинка, которая практически блокирует медленную параллельную реакцию выделения водорода. При потенциалах  $E \leq 0$ , по-видимому, достигается катодная защита адатомов цинка. Изложенные обстоятельства позволяют с достаточной точностью считать при  $E \leq 0$  поляризационную емкость адсорбционной и использовать ее величину для расчета концентрации адатомов, пересыщения и других характеристик нуклеации.

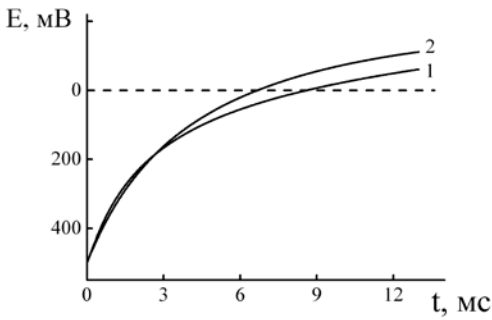


Рис. 2. Кривые заряджения вольфрамового электрода. Составы растворов: 1 – 6 М NaOH; 2 – 0,5 М ZnO, 6 М NaOH;  $i = 25,5 \text{ mA/cm}^2$

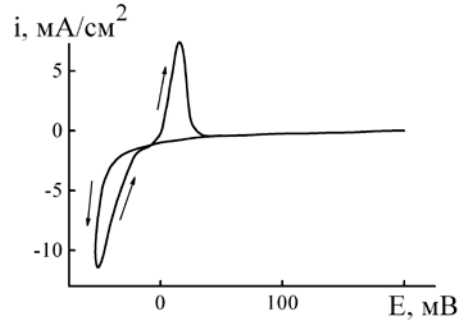
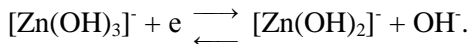


Рис. 3. Циклическая вольтамперограмма вольфрамового электрода в растворе состава 0,5 М ZnO, 6 М NaOH

Аналогичный эффект накопления электронов и сдвига потенциала в сторону отрицательных значений был установлен при исследовании окисления адсорбированного на угольном электроде водорода в растворе щелочи [9], а также при анализе фазообразования цинка на пироуглеродном электроде в цинкатых растворах [10].

Зависимости перенапряжений  $\eta_k$  и  $\eta_n$  от тока импульса приведены на рис. 4 и 5. Следует отметить, что при  $I < 60 \text{ мкА}$  максимум на кривых транзиентов не обнаруживался, и такие зависимости не анализировались. Кинетические кривые стадии разряда и кристаллизации свидетельствуют о более глубокой степени торможения реакции переноса электрона. Вместе с этим, значения  $\eta_k$  и отвечающие им пересыщения следует считать высокими. Далее обе стадии нуклеации будут рассмотрены отдельно.

Стадии восстановления ионов  $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$  анализировались согласно [6] с учетом предшествующей разряду диссоциации этих ионов и контроля процесса переносом первого электрона:



В связи с высоким значением  $\eta_n$  (рис. 4) определение коэффициента переноса  $\alpha$  и тока обмена  $i_{01}$  проводилось по уравнению Тафеля (рис. 6):

$$\eta_n = -\frac{RT}{\alpha F} \ln 2i_{01} + \frac{RT}{\alpha F} \ln i \quad (3)$$

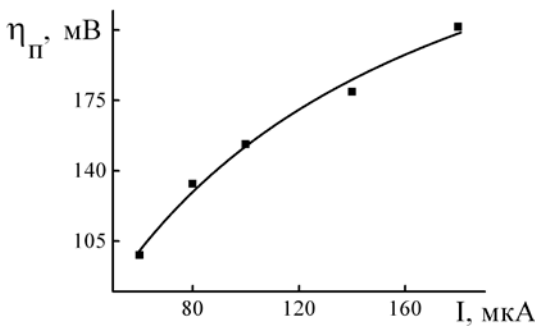


Рис. 4. Зависимость перенапряжения перехода от тока импульса

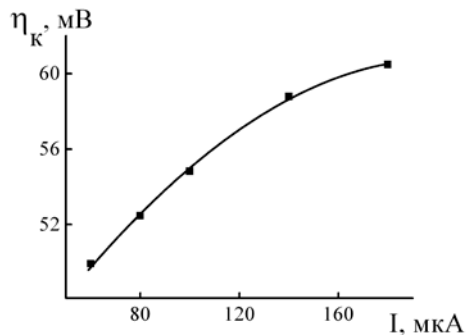


Рис. 5. Зависимость перенапряжения кристаллизации от тока импульса

Рассчитанные значения  $i_{01} = 34 \text{ mA/cm}^2$  и  $\alpha = 0.26$  могут быть интерпретированы в предположении участия в процессе разряда и нуклеации восстановленных зон окисленной поверхности вольфрама. Повышенная электрохимическая активность этих зон, обусловленная образованием разорванных и ненасыщенных связей, способствует снижению энергии активации стадии разряда, что проявляется в относительно высоком значении  $i_{01}$ . Одновременно снижается влияние электрического поля двойного слоя на энергию активации, что, соответственно, отражается низкой величиной  $\alpha$ .

Изложенное предположение об участии в электродном процессе восстановленных зон вольфрамового электрода подтверждают особенности протекания стадии кристаллизации. Кинетическая зависимость стадии нуклеации цинка в координатах уравнения (2) приведена на рис. 7. Линейный характер зависимости свидетельствует о постоянстве термодинамической константы  $K_2$ , которая отражает взаимодействие в системе электрод-зародыш-электролит. Рассчитанная величина  $K_2 = 8.8 \times 10^{-3} \text{ B}^2$  отвечает незначительной работе нуклеации  $A = (1-1.5) \times 10^{-20} \text{ Дж}$ , а постоянство  $K_2$  подтверждает неизменность энергетических характеристик активных центров нуклеации в исследованном диапазоне токов. Оба фактора свидетельствуют о вероятном участии восстановленных зон в процессе нуклеации. Значительное взаимодействие атомов цинка с центрами фазообразования подтверждают и размеры зародышей ( $g = 1-2$  атома). Вместе с этим, образование зародышей цинка сопровождается относительно высоким пересыщением ( $\eta_k$ ), что может быть следствием ограниченного числа активных центров нуклеации.

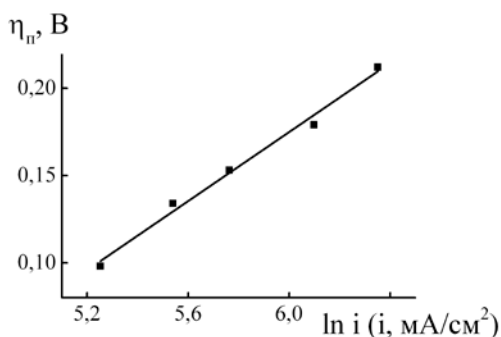


Рис. 6. Кинетическая зависимость стадии разряда в координатах уравнения (3)

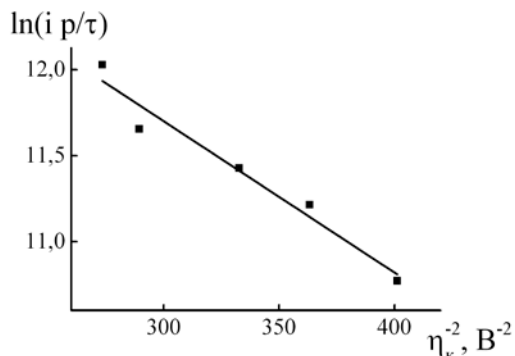


Рис. 7. Кинетическая зависимость стадии кристаллизации в координатах уравнения (2)

#### Библиографические ссылки

1. Electrocrystallization in Nanotechnology / G. Staikov (ed.). – Weinheim: Wiley-VCH, 2007. – 265 p.
2. Трофименко В. В. О разделении перенапряжений кристаллизации и перехода при электролитическом фазообразовании / В. В. Трофименко, Ю. М. Лошкарёв, В. С. Коваленко // Докл. АН СССР. – 1976. – Т. 227, №5. – С. 1181–1184.
3. Кинетика нестационарного зародышеобразования в гальваностатическом режиме электролиза / В. В. Трофименко, В. С. Коваленко, В. П. Житник, Ю. М. Лошкарёв // Электрохимия. – 1983. – Т. 19, №7. – С. 887–893.
4. Kryshchtop I. G. Features of Zinc Monolayer Electrocrystallization on an Iron Electrode from a Zincate Solution / I. G. Kryshchtop, N. P. Yurchenko, V. V. Trofimenko // ECS Transactions. – 2008. – Vol. 13, No. 10. – P. 77–89.

5. Феттер К. Электрохимическая кинетика / К. Феттер. – М. : Химия, 1967. – 856 с.
6. Bockris J. O'M. On the Deposition and Dissolution of Zinc in Alkaline Solutions / J. O'M. Bockris, Z. Nagy, A. Damjanovic // J. Electrochem. Soc. – 1972. – Vol. 119, №3. – P. 285–295.
7. Гуцов Н. Кинетика на електролитното фазообразуване при гальваностатични условия / Н. Гуцов // Изв. ин-та физикохимия Бълг. АН. – 1964. – Т. 4. – С. 69–87.
8. Брайнаина Х. З. Твердофазные реакции в электроаналитической химии / Х. З. Брайнаина, Е. Я. Нейман. – М.: Химия, 1982. – 264 с.
9. Пономаренко Е. А. Зависимость потенциала угольного электрода от pH раствора в изоэлектрических условиях / Е. А. Пономаренко, А. Н. Фрумкин, Р. Х. Бурштейн // Известия АН СССР, сер. хим. – 1963. – №11. – С. 1549–1555.
10. Криштоп Ю. Г. Емкость изотропного пироуглеродного электрода в процессе образования зародышей цинка из цинкатного раствора / Ю. Г. Криштоп, В. В. Трофименко // Укр. хим. журн. – 2007. – Т. 73, №5–6. – С. 36–39.

Iurii G. Kryshchtop, T. N. Kalyuzhna, Vitaliy V. Trofimenko

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

## THE STAGES OF GALVANOSTATIC NUCLEATION OF ZINC ON THE TUNGSTEN ELECTRODE FROM A ZINCATE SOLUTION

On the basis of the classical theory of galvanostatic nucleation and Vetter's kinetic conception, formation of zinc nuclei on the tungsten electrode from the zincate electrolyte (0,5 M ZnO, 6 M NaOH) has been investigated. In the region of the current density 200 - 600 mAcm<sup>-2</sup> the charge transfer overpotential (100 - 200 mV), the crystallization overpotential (50 - 60 mV), the nucleation work ((2 - 12) × 10<sup>-20</sup> J), the number of atoms in the nuclei (2 - 10) were determined.

It was proved that nucleation take place on reduced sites of the oxidized tungsten surface. Within the range of studied diapason of current densities nuclei are forming on energetically similar electrode centers. The low value of the charge transfer coefficient ( $\alpha = 0,26$ ) indicates a weak effect of the double layer electrical field on the activation energy of charge transfer.

*Key words:* zinc nucleation; charge transfer stage; crystallization stage; nuclei; adatoms; overpotential transient.

Юрій Г. Криштоп, Т. М. Калюжна, Віталій В. Трофименко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна*

## СТАДІЇ ГАЛЬВАНОСТАТИЧНОГО ФАЗОУТВОРЕННЯ ЦИНКУ НА ВОЛЬФРАМОВОМУ ЕЛЕКТРОДІ ІЗ ЦИНКАТНОГО РОЗЧИНУ

На підставі класичної теорії гальваностатичного фазоутворення і кінетичної концепції Феттера досліджено фазоутворення цинку на вольфрамовому електроді з цинкатного розчину (0,5 М ZnO, 6 М NaOH). В області густини струму 200-600 мА/см<sup>2</sup> визначено: перенапругу переходу (100-200 мВ), перенапругу кристалізації (50-60 мВ), роботу фазоутворення ((2-12) × 10<sup>-20</sup> Дж), кількість атомів у зародку (2-10).

Обґрунтовано припущення, що фазоутворення здійснюється на відновлених ділянках окисленої поверхні вольфраму. У вивченому діапазоні густини струму зародки формуються на енергетично однорідних центрах електрода. Низьке значення коефіцієнта переносу ( $\alpha = 0,26$ ) відображає слабкий вплив електричного поля подвійного шару на енергію активації переносу заряду.

*Ключові слова:* фазоутворення цинку; стадія розряду; стадія кристалізації; зародки; адатоми; транзієнт перенапруги.

### References

1. Electrocristallization in Nanotechnology, G. Staikov (ed.), Weinheim: Wiley-VCH, 2007, 265 p.
2. Trofimenko, V. V., Loshkarev, Yu. M., Kovalenko, V. S. On separation and crystallization overvoltage transition in the electrolytic phase formation. Dokl. Akad. Nauk USSR, 1976, no. 227, p. 1181-1184.
3. Trofimenko, V. V., Kovalenko, V. S., Zhitnik, V. P., Loshkarev, Yu. M. Unsteady nucleation kinetics galvanostatic electrolysis mode. Elektrokhimiya, 1983, no. 19, p. 887-893.
4. Kryshchtop, I. G., Yurchenko, N. P., Trofimenko, V. V. Features of Zinc Monolayer Electrocristallization on an Iron Electrode from a Zincate Solution. ECS Transactions, 2008, vol. 13, no. 10, p. 77-89.
5. Fetter, K. Elektrokhimicheskaya kinetika, Moscow: Himiya, 1967, 856 p.
6. Bockris, J. O'M., Nagy, Z., Damjanovic, A. On the Deposition and Dissolution of Zinc in Alkaline Solutions. J. Electrochem. Soc., 1972, vol. 119, p. 285-295.
7. Gutsov, N. Kinetics of electrolytic phase formation in galvanostatic conditions. Izv. in-ta fizikohimii B'lg. AN, 1964, no. 4, p. 69-87.
8. Braynina, H. Z., Neyman, E. Ya. Tverdofaznyie reaktsii v elektroanaliticheskoy himii, Moscow: Himiya, 1982, 264 p.
9. Ponomarenko, E. A., Frumkin, A. N., Burshteyn, R. H. The dependence of the capacity of the carbon electrode in the isoelectric pH conditions. Izvestiya Akad. Nauk SSSR, himiya, 1963, no.11, p. 1549-1555.
10. Krishtop, Yu. G., Trofimenko, V. V. Capacity isotropic pyrocarbon electrode during the nucleation of zinc from zincate solution. Ukr. him. zhurn., 2007, no. 73, p. 36-39.

*Надійшла до редколегії 03.04.13*

УДК 541.138

Л. В. Петренко,<sup>1</sup> Віктор І. Коробов,<sup>1</sup> В. Ф. Очков<sup>2</sup><sup>1</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна<sup>2</sup>Національний дослідницький університет «Московський енергетичний інститут»,  
вул. Красноказармена, 14, Москва 111250, Росія

## ВПЛИВ АНІОНІВ СУЛЬФАТНОЇ КИСЛОТИ НА АНОДНУ ПОВЕДІНКУ НІКЕЛЮ

У стадіях анодного розчинення і пасивації металів родини Феруму в розчинах сульфатної кислоти можуть приймати участь аніони  $\text{HSO}_4^-$  і  $\text{SO}_4^{2-}$ . Зі застосуванням математичного моделювання проаналізовано можливий вплив аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку нікелю в кислих розчинах. Показано, що у випадку адсорбції сульфат-аніонів на поверхні нікелю на анодних поляризаційних залежностях спостерігається зниження максимальних значень струмів. При цьому можливі зміни величини тафелевського нахилу ділянки активного розчинення нікелю і значень потенціалів максимумів струмів. Збільшення максимальних значень анодних струмів буде спостерігатись у разі безпосередньої участі аніонів сульфатної кислоти в стадіях розчинення нікелю або у випадку їх включення до складу осигеновмісних плівок. Експериментально встановлено, що хід анодних поляризаційних залежностей нікелевого електрода практично не залежить від вмісту сульфат-аніонів у діапазоні концентрацій  $\text{SO}_4^{2-}$  від 0,2 до 1,2 моль-екв/л ( $\text{pH} = 1,0$ ). Це дає змогу стверджувати, що сульфат-аніони не впливають на загальний механізм анодного розчинення і пасивації нікелю.

*Ключові слова:* нікель; кисле середовище; анодне розчинення; пасивація; сульфат-аніони; моделювання.

**Вступ.** У стадіях анодного розчинення і пасивації нікелю в розчинах сульфатної кислоти беруть участь йони  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$  і молекули води [1]. Присутні в цих розчинах аніони сульфатної кислоти ( $\text{HSO}_4^-$  і  $\text{SO}_4^{2-}$ ) також можуть приймати участь в анодних процесах.

Стосовно впливу аніонів сульфатної кислоти на анодне розчинення і пасивацію нікелю єдиної думки немає. Так, автори робіт [2; 3] на підставі того, що на анодних поляризаційних кривих нікелевого електрода в розчинах сульфатної кислоти спостерігаються два максимуми анодного струму, на відміну від розчинів хлорної кислоти, де спостерігали лише один максимум, роблять висновок про активуючу дію йонів  $\text{SO}_4^{2-}$ . За їхньою думкою аніони, при потенціалах другого максимуму, адсорбуються на поверхні електрода, витісняють кисень, чим порушують пасивний шар, що був сформований при потенціалах першого максимуму.

Згідно з іншими дослідженнями [4; 5], у розчинах  $\text{HClO}_4$  на анодних поляризаційних залежностях нікелевого електрода спостерігались два максимуми струму, як і в розчинах  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Суттєво не відрізнялись одна від одної і поляризаційні залежності, одержані в розчинах сульфатної і фосфатної кислот [6; 7] з однаковим значенням  $\text{pH}$ , хоча за своєю активуючою дією сульфат- і фосфат-аніони не є рівноцінними.

Висновки щодо участі аніонів сульфатної кислоти в процесах анодного розчинення й пасивації нікелю та інших металів підгрупи Феруму зроблені і в роботах [8; 9]. Підставою для цього були залежності величин анодних струмів від вмісту аніонів сульфатної кислоти в розчинах. Наприклад, авторами роботи [8]

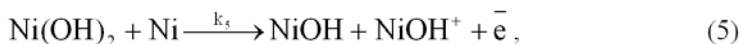
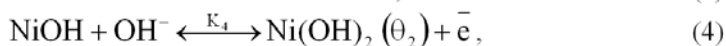
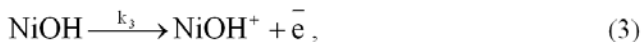
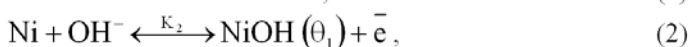
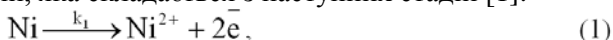
\* Corresponding author: Tel.: +380567768253; fax: +380563749841; e-mail address: korvik58@mail.ru

виявлено, що збільшення концентрації  $\text{SO}_4^{2-}$  приводить до зниження величини струму першого максимуму й до збільшення другого максимуму на  $i, E$ -залежностях нікелевого електрода. На підставі цього стверджується, що сульфат-іони адсорбуються на так званих активних центрах I роду, які виявляють себе при потенціалах першого максимуму, та гальмують розчинення нікелю. При потенціалах другого максимуму поверхневі комплекси з сульфат-іонами стають розчинними, що і приводить до збільшення анодних струмів.

Нарешті, за результатами ряду робіт, аніони сульфатної кислоти практично не впливають на анодне розчинення нікелю як у кислих [10 – 12], так і в лужних [13] розчинах. Зокрема, в [12] зазначається, що розчини сульфатної кислоти, наряду з розчинами хлорної кислоти, є сприятливим середовищем для вивчення анодної поведінки нікелю через слабку адсорбцію їх аніонів.

Зазначимо, що навіть у роботах, у яких вважається, що аніони сульфатної кислоти впливають на анодну поведінку нікелю, до кінетичних схем їх не включають. Так, у роботі [8] сульфат-іони не входять до кінетичного рівняння під тим приводом, що їх концентрація не впливає ні на положення ділянки активного розчинення нікелю, ні на величину потенціалу першого максимуму. На незалежність величин потенціалів максимумів від концентрації сульфат-іонів зазначається також у [14; 15].

**Моделювання впливу аніонів сульфатної кислоти на анодні поляризаційні залежності нікелевого електрода.** Для моделювання можливого впливу аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку нікелю в кислих розчинах виходили з кінетичної схеми, яка складається з наступних стадій [1]:



де  $K_i$  – константи рівноваги стадій (2), (4) і (6);  $k_i$  – кінетичні константи швидкості визначальних стадій (1), (3) і (5);  $\theta_j$  – ступені заповнення поверхні.

Шляхів впливу аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку нікелю може бути кілька. Так, згідно з концепцією Я. М. Колотиркіна [16], одним із таких шляхів є їх адсорбція на поверхні металу, внаслідок чого аніони  $\text{HSO}_4^-$  або  $\text{SO}_4^{2-}$  конкурують з адсорбцією йонів  $\text{OH}^-$ . При цьому відбувається інгібування анодного розчинення металу.

Під час моделювання зазначеного типу впливу обмежились розглядом стадій (2), (4), а також стадії (1), яка відповідає участі в розчиненні нікелю металевої поверхні, вільної від адсорбції, або стадії (3), яка відбувається за участю адсорбованих часток  $\text{NiOH}$ . До кінетичної схеми анодної поведінки нікелевого електрода додали стадію адсорбції аніонів сульфатної кислоти. При цьому адсорбція сульфат-аніонів відбувається на незайнятій оксигеновмісними сполуками поверхні електрода, а ступінь їх адсорбції або залишається постійною в діапазоні потенціалів анодного розчинення і пасивації нікелю (рис. 1а і 1б, криві 2, 3), або змінюється з величиною електродного потенціалу (рис. 1а і 1б, криві 4, 5).

Окрім розглянутого механізму, також можливе витиснення адсорбованих йонів  $\text{OH}^-$  з поверхні металу аніонами сульфатної кислоти. Зміна ходу  $i, E$ -кривих нікелевого електрода в цьому випадку показана на рис. 1в і 1г.

Згідно з рис. 1, якщо участь йонів в анодних процесах зводиться лише до їх адсорбції на поверхні металу, то на анодних поляризаційних кривих буде спостерігатися зниження величин струмів максимумів. При цьому можливі зміни тафелевського нахилу ділянки активного розчинення металу й величин потенціалів, за яких спостерігаються максимуми струмів.

Згідно з літературними джерелами, підвищення вмісту сульфат-іонів у розчинах може привести до збільшення анодних струмів на поляризаційних залежностях нікелевого електрода. Це може відбуватись у тому випадку, якщо аніони сульфатної кислоти або беруть безпосередню участь у стадіях переходу нікелю в розчин, або входять до складу оксигеновмісних плівок. У разі включення аніонів до оксигеновмісних сполук металу їх властивості змінюються, що може вплинути як на кінетику стадій їх розчинення, так і на кінетику стадій подальшого утворення пасивуючих сполук.

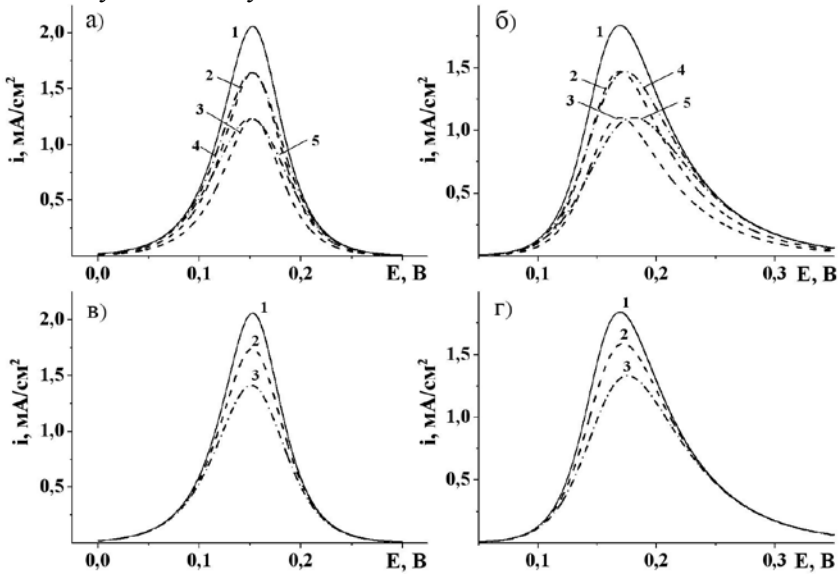


Рис. 1. Модельні анодні поляризаційні криві нікелю, анодна поведінка якого описується рівняннями (1), (2) і (4) (а, в) або (2), (3) і (4) (б, г). Додатково відбувається адсорбція аніонів сульфатної кислоти зі ступінню заповнення  $\theta_A$ .

а, б) адсорбція сульфат-іонів відбувається на вільній поверхні електрода.  $\theta_A$  або не залежить від потенціалу електрода (криві 2, 3), або проходить через максимум (криві 4, 5).

в, г) відбувається витиснення адсорбованих йонів  $\text{OH}^-$  сульфат-аніонами.

Активності сульфат-аніонів  $a_n$  ( $n$  – номер кривої), моль/л:  $a_1 = 0$ ;  $a_{3,5} > a_{2,4}$ .

Під час розрахунків  $i, E$ -залежностей, які наведено на рис. 1 і 2, використовували середні значення параметрів  $k$ ,  $K_i$  і  $\beta_i$ , одержаних під час моделювання анодної поведінки нікелю в [1]

Як видно з розрахункових залежностей, наведених на рис. 2а, якщо до стадій (1), (3) і (5) долучаються додаткові стадії хімічного або електрохімічного розчинення  $\text{Ni}$ ,  $\text{NiOH}$  або  $\text{Ni(OH)}_2$  за участю сульфат-іонів, то, окрім зміни величини струмів максимумів, на анодних поляризаційних залежностях можуть спостерігатися зсув ділянки активного розчинення нікелю і зсув величин потенціалів, за яких спостерігаються максимальні значення струмів.



Враховуючи, що включення до оксигеновмісних сполук аніонів сульфатної кислоти змінює їх природу, що впливає на термодинамічні характеристики цих сполук і на кінетику реакцій за їх участю, під час моделювання варіювали величини констант швидкості ( $k_i$ ) стадій (3) і (5) і величини констант рівноваги ( $K_i$ ) стадій (2), (4) і (6). Результати розрахунків подані на рис. 2б і 2в. Варіювання констант рівноваги може привести до зміни величин потенціалів максимумів і положення ділянки активного розчинення.

**Експериментальна частина.** Для перевірки впливу аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку нікелю були зареєстровані поляризаційні залежності в розчинах із вмістом  $\text{SO}_4^{2-}$  від 0,2 до 1,2 моль-екв/л. Значення рН усіх розчинів дорівнювало 1,0. Для приготування розчинів використовували  $\text{H}_2\text{SO}_4$  «ос.ч.»,  $\text{NaOH}$  «ос.ч.» і бідистильовану воду.

Робочий нікелевий електрод марки Н0 попередньо полірували тонким наждаковим папером, знежирювали віденським вапном і промивали бідистильованою водою. Допоміжним електродом слугувала нікелева пластина, електродом порівняння – насичений хлоросрібний електрод. Електродні потенціали перераховувались відносно стандартного водневого електроду.

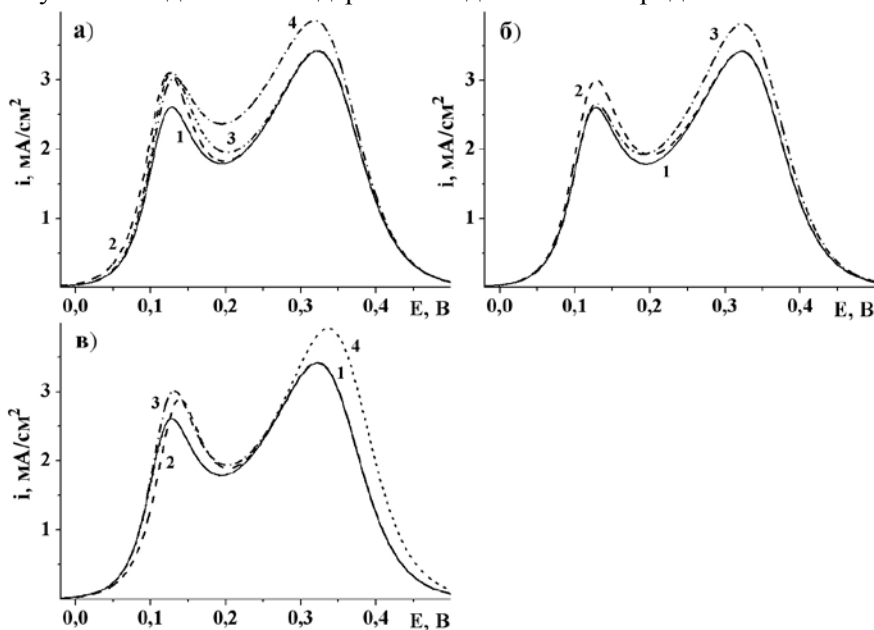


Рис. 2. Моделювання впливу аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку металів. а) до стадій (1), (3) і (5) (крива 1) долучаються стадії:  $\text{Ni} + \text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{NiSO}_4 + 2\bar{e}$  (крива 2);  $\text{NiOH} + \text{SO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NiSO}_4 + \text{H}_2\text{O} + \bar{e}$  (крива 3);  $\text{Ni}(\text{OH})_2 + \text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{NiSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$  (крива 4).

б) змінюється кінетика перебігу стадій (3) і (5): 1 –  $k_3 = 5 \cdot 10^{-8}$  моль/см<sup>2</sup>с;  $k_5 = 6 \cdot 10^{-10}$  моль/см<sup>2</sup>с; 2 –  $k_3 = 7 \cdot 10^{-8}$  моль/см<sup>2</sup>с;  $k_5 = 6 \cdot 10^{-10}$  моль/см<sup>2</sup>с; 3 –  $k_3 = 5 \cdot 10^{-8}$  моль/см<sup>2</sup>с;  $k_5 = 7 \cdot 10^{-10}$  моль/см<sup>2</sup>с.

в) змінюються термодинамічні характеристики стадій (2), (4) і (6): 1 –  $K_2 = 3 \cdot 10^9$ ;  $K_4 = 4 \cdot 10^{12}$ ;  $K_6 = 1 \cdot 10^{-7}$ ; 2 –  $K_2 = 1 \cdot 10^9$ ;  $K_4 = 4 \cdot 10^{12}$ ;  $K_6 = 1 \cdot 10^{-7}$ ; 3 –  $K_2 = 3 \cdot 10^9$ ;  $K_4 = 3 \cdot 10^{12}$ ;  $K_6 = 1 \cdot 10^{-7}$ ; 4 –  $K_2 = 3 \cdot 10^9$ ;  $K_4 = 4 \cdot 10^{12}$ ;  $K_6 = 7 \cdot 10^{-8}$ .

Анодні поляризаційні залежності реєстрували зі швидкістю розгортки потенціалу 2 мВ/с з використанням потенціостата ПИ-50-1, програматора ПР-8 і потенціометра Н307/1. Розгортку потенціалу починали від величини стаціонарного потенціалу нікелю. Електрохімічна комірка термостатувалась за 25 °С.

Вплив концентрації аніонів сульфатної кислоти на хід вольтамперних залежностей нікелю в розчинах  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{NaOH}$  показаний на рис. 3. Підвищення вмісту йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  викликає дуже незначне, практично однакове зниження як першого, так і другого максимумів струму (рис. 3а). Величини потенціалів першого максимуму не змінюються, а значення потенціалів другого максимуму дещо зсуваються в додатному напрямку (рис. 3б).

Вплив концентрації сульфат-іонів на хід  $i, E$ -залежностей нікелевого електрода, що спостерігався нами, відрізняється від того, що був виявлений І. К. Маршаковим [8]. Згідно з [8], під час підвищення концентрації аніонів сульфатної кислоти спостерігається зменшення величини струму першого максимуму й зростання величини струму другого максимуму. Ці відмінності в знайдених ефектах можна пояснити наступним. Під час проведення експерименту автори роботи [8] для приготування розчинів з різним вмістом йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  використовували сіль  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  кваліфікації «ч.д.а.» без додаткової перекристалізації. Згідно з технічними характеристиками, ця сіль містить 0.001% хлоридів. Тобто, в результаті підвищення вмісту йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  від 1 моль-екв/л до 2 моль-екв/л (це відповідає первинному підвищенню вмісту аніонів сульфатної кислоти за  $\text{pH} = 0,3$ ) у розчин додатково вводиться  $10^{-5}$  моль/л йонів  $\text{Cl}^-$ . А судячи з даних тієї ж статті [8], в розчинах сульфатної кислоти з  $10^{-6}$  моль/л  $\text{NaCl}$  на вольтамперних залежностях нікелевого електрода спостерігається помітне зниження першого максимуму струму й зростання другого максимуму. З подальшим підвищенням концентрації  $\text{NaCl}$  цей ефект проявляється ще в більшій мірі. Тобто, вплив йонів  $\text{Cl}^-$  на поляризаційні характеристики електрода аналогічний впливу, який у [8] пов'язується з дією аніонів сульфатної кислоти.

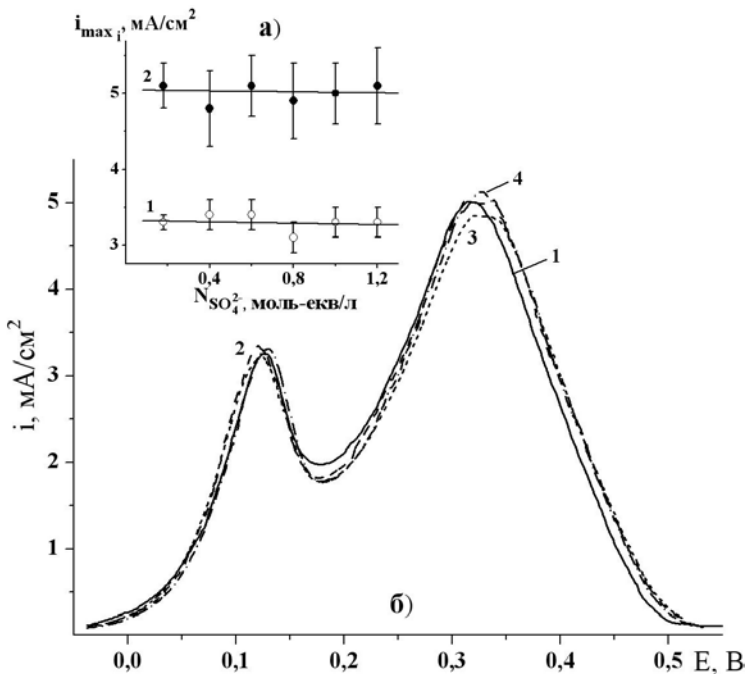


Рис. 3. Вплив концентрації  $\text{SO}_4^{2-}$ -іонів на поляризаційні характеристики нікелевого електрода в розчинах  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{NaOH}$ .  $\text{pH} = 1,0$ . а) залежності першого (1) і другого (2) максимумів струму від концентрації  $\text{SO}_4^{2-}$ ; б) вольтамперні залежності в розчинах з вмістом  $\text{SO}_4^{2-}$ , моль-екв/л: 1 – 0,2; 2 – 0,6; 3 – 1,0; 4 – 1,2

На неврахований вплив домішок, присутніх у солі  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , свідчить ще й те, що первинне підвищення вмісту йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  в розчинах сульфатної кислоти приводить, як правило, до більш суттєвих змін величин струмів максимумів, ніж його подальше підвищення [8].

Використання для приготування розчинів сульфатної кислоти з різним вмістом йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  розчину  $\text{NaOH}$  «ос.ч.» дозволяє зменшити концентрацію йонів  $\text{Cl}^-$ , за інших рівних умов, на порядок. Таким чином, одержані нами дані щодо впливу концентрації  $\text{SO}_4^{2-}$  на анодну поведінку нікелю в розчинах сульфатної кислоти відповідають дійсності більше, ніж одержані в роботі [8].

Значимо, що з одержаних експериментальних даних неможливо зробити однозначний висновок про те, що саме йони  $\text{SO}_4^{2-}$  впливають на анодну поведінку нікелевого електрода. В ході зміни концентрації йонів  $\text{SO}_4^{2-}$  в розчинах сульфатної кислоти з постійним рН змінюються й інші характеристики розчинів, наприклад, концентрація йонів лужного металу і йонна сила розчину. Тобто, зміни параметрів вольтамперних кривих можуть бути пов'язані також і з впливом йонів лужних металів. Можна припустити, що катіони  $\text{Na}^+$  входять до складу пасивуючої плівки. Так, неоднаковий вплив катіонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  на анодну поведінку нікелю в лужних розчинах спостерігався авторами роботи [17], що пояснюється включенням катіонів  $\text{Na}^+$  або  $\text{K}^+$  до складу пасивної плівки в якості притивойонів.

**Висновки.** Концентрація сульфат-йонів у діапазоні від 0.2 до 1.2 моль-екв/л у сульфатних розчинах з рН 1.0 практично не впливає на анодні поляризаційні характеристики нікелевого електрода. Виявлений ефект зсуву потенціалів другого максимуму в напрямку більш додатних значень є вкрай незначним і, ймовірно, пояснюється адсорбцією сульфат-аніонів або (й) катіонів лужного металу оксигеновмісними сполуками нікелю. Загалом зміна концентрації аніонів сульфатної кислоти не приводить до змін у механізмі анодного розчинення й пасивації нікелю в кислих розчинах.

#### Бібліографічні посилання

1. Петренко Л. В. Моделювання анодної поведінки нікелю в кислих розчинах / Л. В. Петренко, В. І. Коробов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хімія. – 2012. – Вип. 18. – С. 18 – 27.
2. Бунэ Н. Я. К вопросу о пассивации никеля в растворах серной кислоты / Н. Я. Бунэ // Защита металлов. – 1967. – Т. 3, № 1. – С. 50 – 54.
3. Колотыркин Я. М. Влияние природы анионов на кинетику и механизм растворения (коррозии) металлов в растворах электролитов / Я. М. Колотыркин // Защита металлов. – 1967. – № 2. – С. 131 – 144.
4. Burstein G. T. The anodic dissolution of nickel – 1. Perchlorate and fluoride electrolytes / G. T. Burstein, G. A. Wright // Electrochim. Acta. – 1975. – Vol. 20, N 1. – P. 95 – 99.
5. Zucchi F. Corrosion and corrosion inhibition of nickel in  $\text{HClO}_4$  solutions using the EQCM technique / F. Zucchi, M. Fonsati, G. Trabanelli // J. Appl. Electrochem. – 1999. – Vol. 29, N 3. – P. 347 – 353.
6. Исследование кинетики анодного растворения никеля в кислых фосфатных растворах / Р. М. Дворкина, Л. К. Ильина, А. Л. Львов, Л. В. Тюрина // Электрохимия. – 1983. – Т. 19, № 7. – С. 957 – 960.
7. Новаковский В. М. Об особенностях и природе анодного поведения никеля до начала второй пассивации / В. М. Новаковский, Г. Н. Трусков, М. Ф. Фандеева // Защита металлов. – 1969. – Т. 5, № 5. – С. 503 – 509.

8. Маршаков И. К. Анодное растворение никеля из собственной фазы и фазы интерметаллида NiZn в кислых сульфатных средах. I. Никель / И. К. Маршаков, Е. Е. Зотова, И. В. Протасова // Защита металлов. – 2004. – Т. 40, № 2. – С. 117 – 122.
9. Флорианович Г. М. Об участии анионов в элементарных стадиях электрохимической реакции растворения железа в кислых растворах / Г. М. Флорианович, Л. А. Соколова, Я. М. Колотыркин // Электрохимия. – 1967. – Т. 3, № 11. – С. 1359 – 1363.
10. Real S. G. The characteristics of the potentiodynamic potential/current profiles obtained with the Ni/0.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> interface. A contribution to the mechanism of the electrode process / S. G. Real, J. R. Vilche, A. J. Arvia // Corros. Sci. – 1980. – Vol. 20, N 4. – P. 563 – 586.
11. Siejka J. A Study of Passivity Phenomena by Using O<sup>18</sup> Tracer Techniques / J. Siejka, C. Cherki // J. Electrochem. Soc. – 1972. – Vol. 119, N 8. – P. 991 – 998.
12. Vilche J. R. Kinetics and mechanism of the nickel electrode – II. Acid solutions containing a high concentration of sulphate and nickel ions / J. R. Vilche, A. J. Arvia // Corros. Sci. – 1978. – Vol. 18, N 5. – P. 441 – 463.
13. Schrebler Guzmán R. S. The kinetics and mechanism of the nickel electrode – III. The potentiodynamic response of nickel electrodes in alkaline solutions in the potential region of Ni(OH)<sub>2</sub> formation / R. S. Schrebler Guzmán, J. R. Vilche, A. J. Arvia // Corros. Sci. – Vol. 18. – P. 765 – 778.
14. Лоповок Г. Г. Влияние сульфат ионов на анодное поведение никеля / Г. Г. Лоповок, Я. М. Колотыркин, Л. А. Медведева // Защита металлов. – 1966. – Т. 2. № 5. – С. 527 – 532.
15. Новосельский И. М. К кинетической теории пассивации анодно растворяющихся металлов. XV. Свойства стационарных вольт-амперных кривых, описывающих механизм ингибирования электродной реакции на свободной поверхности двумя адсорбированными продуктами последовательной реакции электрохимической адсорбции / И. М. Новосельский, М. Г. Хахимов // Электрохимия. – 1974. – Т. 10, № 1. – С. 86 – 91.
16. Колотыркин Я. М. О механизме влияния анионов раствора на кинетику растворения металлов. Роль взаимодействия / Я. М. Колотыркин, Ю. А. Попов, Ю. В. Алексеев // Электрохимия. – 1973. – Т. 9. № 5. – С. 624 – 629.
17. Grdeń M. A quartz crystal microbalance study on a metallic nickel electrode / M. Grdeń, K. Klimek, A. Czerwiński // J. Solid Stat. Electrochem. – 2004. – Vol. 8. – P. 390 – 397.

L. V. Petrenko,<sup>1</sup> Viktor I. Korobov,<sup>1,\*</sup> V. F. Ochkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

<sup>2</sup>*National Research University «Moscow Power Engineering Institute», 14,  
Krasnokazarmennaya str., Moscow 111250, Russia*

## INFLUENCE OF SULFURIC ACID ANIONS ON NICKEL ANODIC BEHAVIOR

The anions HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> and SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> can be involved to the process of iron's subgroup metals anodic dissolution and passivation in sulfuric acid solutions. The possible effect sulfuric acid on the anodic behavior of nickel in acidic solutions was analyzed with mathematic modeling application. Our results have shown a decrease of maximum current on the anode polarization curve in the case of sulfate anions adsorption on the nickel surface. In this case the slope of Tafel plot of nickel active dissolution and the potentials of maximum currents may change. Maximum currents increasing have been occur

in the cases as a direct involvement of sulfuric acid in the dissolution stage of nickel as inclusion of anions into the oxygen-containing films. It was found that anions of sulfuric acid practically didn't influence on the anodic polarization curve of nickel electrode in the range of  $\text{SO}_4^{2-}$  anion concentration from 0,2 to 1,2 Eq/L (pH = 1,0). These data allows to argue that the sulfate anions do not affect on the general mechanism of anodic dissolution and passivation of nickel.

*Key words:* nickel; acidic solution; anodic dissolution; passivation; sulfate anions; modeling.

Л. В. Петренко,<sup>1</sup> Виктор И. Коробов,<sup>1</sup> В. Ф. Очков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровськ 49010, Україна

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт»,  
ул. Красноказарменная, 14, Москва 11125, Россия

## ВЛИЯНИЕ АНИОНОВ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ НА АНОДНОЕ ПОВЕДЕНИЕ НИКЕЛЯ

В стадиях анодного растворения и пассивации металлов подгруппы железа в растворах серной кислоты могут принимать участие анионы  $\text{HSO}_4^-$  и  $\text{SO}_4^{2-}$ . С применением математического моделирования проанализировано возможное влияние анионов серной кислоты на анодное поведение никеля в кислых растворах. Показано, что в случае адсорбции сульфат-анионов на поверхности никеля на анодных поляризационных зависимостях наблюдается снижение максимальных значений токов. При этом могут наблюдаться изменения величины тафелевского наклона участка активного растворения никеля и значений потенциалов максимумов токов. Увеличение максимальных значений анодных токов будет наблюдаться в случае непосредственного участия анионов серной кислоты в стадиях растворения никеля, а также в случае включения анионов в состав кислородсодержащих пленок. Экспериментально установлено, что ход анодных поляризационных зависимостей никелевого электрода практически не зависит от содержания сульфат-анионов в диапазоне концентраций  $\text{SO}_4^{2-}$  от 0,2 до 1,2 моль-экв/л (pH = 1,0). Этот факт позволяет утверждать, что сульфат-анионы не влияют на общий механизм анодного растворения и пассивации никеля.

*Ключевые слова:* никель; кислая среда; анодное растворение; пассивация; сульфат-анионы; моделирование.

### References

1. Petrenko, L. V., Korobov, V. I. Simulation anodic behavior of nickel in acidic solutions. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2012, no. 18, p. 18-27.
2. Bune, N. Ya. On the passivation of nickel in sulfuric acid solutions. *Zaschita metallov*, 1967, no. 1, p. 50-54.
3. Kolotyirkin, Ya. M. Influence of the nature of anions on the kinetics and mechanism of dissolution (corrosion) of metals in electrolyte solutions *Zaschita metallov*, 1967, no. 2, p. 131-144.
4. Burstein, G. T., Wright, G. A. The anodic dissolution of nickel – 1. Perchlorate and fluoride electrolytes. *Electrochim. Acta*, 1975, no. 1, p. 95-99.
5. Zucchi, F., Fonsati, M., Trabanelli, G. Corrosion and corrosion inhibition of nickel in  $\text{HClO}_4$  solutions using the EQCM technique. *J. Appl. Electrochem.*, 1999, no. 3, p. 347-353.
6. Dvorkina, R. M., Ilina, L. K., Lvov, A. L., Tyurina, L. V. Investigation of the kinetics of anodic dissolution of nickel in acidic phosphate solutions. *Elektrokhimiya*, 1983, no. 7, p. 957-960.
7. Novakovskiy, V. M., Trusov, G. N., Fandeeva, M. F. On the characteristics and nature of the anodic behavior of nickel before the second passivation. *Zaschita metallov*, 1969, no. 5, p. 503-509.
8. Marshakov, I. K., Zotova, E. E., Protasova, I. V. Anodic dissolution of nickel from its own phase and phase NiZn intermetallic compound in acid sulfate environments. *I. Nickel. Zaschita metallov*, 2004, no. 2, p. 117-122.

9. Florianovich, G. M., Sokolova, L. A., Kolotyirkin, Ya. M. On participation anions in elementary steps of the electrochemical reaction of iron dissolution in acidic. *Elektrokhimiya*, 1967, no. 11, p. 1359-1363.

10. Real, S. G., Vilche, J. R., Arvia A. J. The characteristics of the potentiodynamic potential/current profiles obtained with the Ni/0.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> interface. A contribution to the mechanism of the electrode process. *Corros. Sci.*, 1980, no. 4, p. 563-586.

11. Siejka, J., Cherki, C. Study of Passivity Phenomena by Using O<sup>18</sup> Tracer Techniques. *J. Electrochem. Soc.*, 1972, no. 8, p. 991-998.

12. Vilche, J. R., Arvia, A. J. Kinetics and mechanism of the nickel electrode – II. Acid solutions containing a high concentration of sulphate and nickel ions. *Corros. Sci.*, 1978, no. 5, p. 441-463.

13. Schrebler Guzmán, R. S., Vilche, J. R., Arvia, A. J. The kinetics and mechanism of the nickel electrode – III. The potentiodynamic response of nickel electrodes in alkaline solutions in the potential region of Ni(OH)<sub>2</sub> formation. *Corros. Sci.*, vol. 18, p. 765-778.

14. Lopovok, G. G., Kolotyirkin, Ya. M., Medvedeva, L. A. Effect of sulfate ions on the anodic behavior of nickel. *Zashita metallov*, 1966, no. 5, p. 527-532.

15. Novoselskiy, I. M., Hakimov, M. G. Kinetic theory of anode passivation dissolving metals. XV. Properties of the steady current-voltage curves describing the mechanism of inhibition of the electrode reaction at the free surface in two consecutive reaction products adsorbed electrochemical adsorption. *Elektrokhimiya*, 1974, no. 1, p. 86-91.

16. Kolotyirkin, Ya. M., Popov, Yu. A., Alekseev, Yu. V. On the mechanism of the influence of anions on the kinetics of dissolution solution metals. Role of the solvents. *Elektrokhimiya*, 1973, no. 5, p. 624-629.

17. Grdeń, M., Klimek, K., Czerwiński, A. A quartz crystal microbalance study on a metallic nickel electrode. *J. Solid Stat. Electrochem.*, 2004, vol. 8, p. 390-397.

*Надійшла до редколегії 13.03.13*

УДК 665.642.3

Марат А. Гликин, Вадим Ю. Тарасов, Евгений Ю. Черноусов.

*Технологический инст ит ут Вост очноукраинского национального университет ет а имени В. Даля, пр. Совет ский, 59-а, Северодонецк 93400, Украина***КРЕКИНГ СЫРОЙ НЕФТИ В РАСПЛАВЕ МЕТАЛЛОВ**

В данной статье исследуется процесс крекинга сырой нефти и отдельных ее фракций в среде расплавленных металлов с целью получения светлых нефтепродуктов. Термодинамическими расчетами показана возможность применения свинца и олова, а также их сплавов в качестве расплава. Исследован процесс крекинга сырой западносибирской нефти в интервале температур 400-600 °С. Обнаружено, что при повышении температуры наблюдается увеличение содержания в бензинах ароматических углеводородов и олефинов, в то время как содержание нафтеннов, *n*- и *i*-парафинов снижается. Оптимальной температурой крекинга в расплаве металлов является ~500 °С. Применение затопленной насадки увеличивает выход светлых продуктов на ~2%. Октановое число полученных бензинов составляет 82-87 пунктов по исследовательскому методу. Установлено, что выход светлых нефтепродуктов в зависимости от условий эксперимента увеличивается с 46.9 до 55.1-61.3% масс.

*Ключевые слова:* сырая нефть; крекинг; расплавы металлов; светлые нефтепродукты; каталитическая индифферентность.

Ограниченные ресурсы горючих ископаемых требуют постоянного усовершенствования технологий их переработки. Отрасль, с наиболее выраженной динамикой внедрения новейших разработок, безусловно, является нефтепереработка. Основная цель любого современного нефтеперерабатывающего предприятия – снижение затрат и увеличение глубины переработки нефти. Существует ряд процессов, увеличивающих глубину переработки нефти – термический и каталитический крекинг, пиролиз, гидрокрекинг, висбрекинг, замедленное коксование и др. Эти процессы существенно отличаются по технологическому и аппаратурному оформлению, но суть их одна – получение продуктов с более низкой молекулярной массой. Крекинг и пиролиз углеводородных фракций представляют собой наиболее эффективные методы глубокой переработки нефти с целью получения нужных для народного хозяйства продуктов [1]. В настоящее время ведется множество научных исследований по усовершенствованию процесса крекинга углеводородов, однако уже несколько десятилетий существующая технология остается практически неизменной. Также стало очевидным, что повышение экономичности технологических процессов в любой отрасли промышленности связано не только с увеличением выхода целевых продуктов и углублением переработки сырья, но и с ростом степени утилизации вторичных тепловых энергоресурсов, зачастую низкопотенциальных [2]. Учитывая все это, вопрос изучения деструктивных процессов переработки углеводородов и поиск новых технологических решений для усовершенствования таких процессов не теряет своей актуальности.

Имеется множество литературных данных [1; 3-5] о перспективности проведения процессов пиролиза и крекинга углеводородного сырья в расплавах металлов, их солей и оксидов. Первые работы по использованию расплавленных

\* Corresponding author: Tel.: +380645240342; e-mail address: vatarasov@rambler.ru

теплоносителей были выполнены около 100 лет назад. Однако исследования таких процессов проводились не систематически, а имеющиеся данные носят, как правило, обзорный, качественный характер. Стоит также отметить, что целевыми продуктами в исследуемых процессах являлись, в основном, низшие олефины, а расплавленные среды рассматривались исключительно как индефферентные теплоносители [6]. Также имеются данные о целесообразности крекинга сырой нефти, минуя стадии глубокой очистки и первичной переработки [7].

Целью данной работы является изучение процесса крекинга сырой нефти в расплавах неорганических соединений с целью увеличения выхода светлых нефтепродуктов.

Предлагается технология крекинга сырой нефти и ее фракций в расплавах легкоплавких металлов – свинца и олова. Известными достоинствами проведения энергоемких процессов в расплавах являются интенсификация массо- и теплообмена, пониженная чувствительность к составу сырья, отсутствие необходимости разбавления сырья водой и другими веществами. Благодаря высокой теплоемкости и теплопроводности расплавленных металлов упрощается процесс подвода тепла в зону реакции, уменьшается коксообразование на стенках реакционной аппаратуры, практически полностью отсутствует температурный градиент в реакторе и зоны перегрева, т.е. создаются изотермические условия, что не только повышает безопасность процесса, но и увеличивает его селективность.

**Результаты и их обсуждение.** В качестве рабочего расплава используется легкоплавкий сплав свинца и олова в массовом соотношении 6,5:1. Данные металлы (табл. 1) имеют высокие значения теплопроводности и теплоемкости, низкое давление насыщенных паров при рабочих температурах, широкий интервал температур плавления и кипения.

Таблица 1

Металл	Давление насыщенных паров, Па			$t_{пл},$ °C	$t_{кип},$ °C	$\rho,$ г/см <sup>3</sup>
	1073°C	1273°C	1473°C			
Олово	-	$6.67 \cdot 10^{-6}$	$2.60 \cdot 10^{-3}$	232	2620	7.29
Свинец	$5.43 \cdot 10^{-3}$	1.48	59.6	327	1745	11.34

Для комплексной оценки любого технологического процесса необходимо проведение термодинамического анализа. При этом основным критерием является возможность протекания той или иной реакции при заданных условиях. Значения логарифма константы равновесия наиболее вероятных реакций в исследуемом процессе приведены в табл. 2. Расчеты проводились при условии, что процесс проходит при атмосферном давлении и основным регулирующим параметром является температура.

Таблица 2

Реакция	lgK <sub>p</sub>		
	400°C	500°C	600°C
1	2	3	4
$\text{Sn} + \text{O}_2 = \text{SnO}_2$	33.88	28.05	23.57
$\text{Sn} + 2\text{H}_2\text{S} = \text{SnS}_2 + 2\text{H}_2$	2.08	1.12	0.39
$\text{Sn} + \text{C} = \text{SnC}$	Карбиды олова не образуются		
$\text{Sn} + 2\text{H}_2 = \text{SnH}_4$	Гидрид олова разлагается при $t \geq 150^\circ\text{C}$		
$\text{Sn} + 2\text{H}_2\text{O} = \text{Sn(OH)}_2 + \text{H}_2$	-2.58	-3.73	-4.67
$\text{SnO}_2 + 2\text{H}_2 = \text{Sn} + 2\text{H}_2\text{O}$	-1.24	-0.35	0.32
$\text{SnO}_2 + \text{C} = \text{Sn} + \text{CO}_2$	-3.20	-1.33	0.10
$\text{SnS}_2 + \text{C} = \text{Sn} + \text{CS}_2$	-9.72	-7.09	-5.07

Окончание табл. 2



1	2	3	4
$2\text{Pb} + \text{O}_2 = 2\text{PbO}$	23.59	19.17	15.77
$\text{Pb} + \text{H}_2\text{S} = \text{PbS} + \text{H}_2$	3.76	2.98	2.39
$\text{Pb} + \text{C} = \text{PbC}$	Карбиди свинца не образуются		
$\text{Pb} + 2\text{H}_2 = \text{PbH}_4$	Гидрид свинца крайне неустойчив		
$\text{Pb} + 2\text{H}_2\text{O} = \text{Pb}(\text{OH})_2 + \text{H}_2$	-10.25	-10.91	-11.48
$\text{PbO} + \text{H}_2 = \text{Pb} + \text{H}_2\text{O}$	4.52	4.23	4.06
$2\text{PbO} + \text{C} = 2\text{Pb} + \text{CO}_2$	7.09	7.55	7.90
$2\text{PbS} + \text{C} = 2\text{Pb} + \text{CS}_2$	-15.16	-11.94	-9.46

Анализируя данные табл. 2, можно сделать вывод, что используемые металлы являются относительно инертными компонентами в условиях проведения процесса. Высокая термодинамическая вероятность окисления металлов кислородом может стать серьезной проблемой при контакте расплава с воздухом, однако полная герметичность установки исключает такую возможность. К тому же, вероятно восстановление оксидов свинца и олова в присутствии образующегося кокса и водорода. Содержание воды в сырье является допустимым, т.к. она не взаимодействует с металлами. Также свинец и олово в условиях эксперимента не образуют карбиды и гидриды. Возможное взаимодействие с сероводородом можно рассматривать с положительной стороны: расплав сорбирует серу, тем самым, уменьшая ее содержание в продуктах. При этом сульфиды свинца и олова не восстанавливаются углеродом, т.е. очистку расплава от серы можно проводить периодически или в отдельной зоне.

**Экспериментальная часть.** Крекинг обезвоженной и обессоленной западносибирской нефти проводился на лабораторной установке (рис. 1). Реактор 1 погружен в электропечь 2, температура в которой регулируется с помощью ЛАТРа и постоянно измеряется термопарой 4 с точностью  $\pm 3$  °С. Шприцевым дозатором 3 нефть с необходимым расходом подается в реактор 1. Жидкие продукты крекинга конденсируются в аппарате 5 и собираются в конденсатоприемнике 6. Газообразные продукты направляются в сосуд Мариотта 7.

Лабораторный реактор представляет собой устройство барботажного типа, обеспечивающее подачу реагентов под слой расплава. Поверхность раздела фаз постоянно обновляется за счет ведения процесса в барботажном режиме, что исключает влияние поверхностных явлений на ход процесса. Объем реактора составляет 110 см<sup>3</sup>. Состав жидких и газообразных продуктов анализировался газохроматографическим методом. Фракционный состав жидких продуктов крекинга определяется методом атмосферной разгонки по Энглеру [8].

Проведены исследования влияния температуры на ход процесса и выход продуктов. С целью увеличения выхода жидких продуктов выбран диапазон рабочих температур 400-600 °С и расход нефти 1.15 мл/мин.

Результаты экспериментов по определению влияния температуры на выход продуктов крекинга представлены в табл. 3.

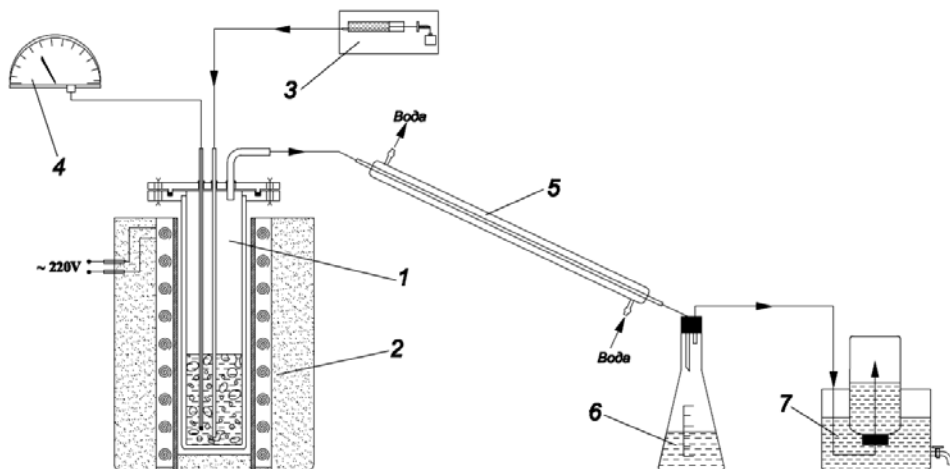


Рис. 1: Схема лабораторной установки.

1 – реактор с расплавом; 2 – электропечь; 3 – дозатор подачи сырья; 4 – термопара с потенциометром; 5 – конденсатор; 6 – конденсаторприемник; 7 – сосуд Мариотта

Таблица 3

Влияние температуры на состав продуктов крекинга

Продукт	Сырая нефть	400°C	450°C	500°C	550°C	600°C
	% масс.					
Газы	0	0.8	2.7	3.8	4.2	4.9
Бензин (н.к.-180°C)	14.9	15.5	19.1	19.2	19.4	20.0
Дизельное топливо (180-350°C)	32.0	33.8	36.0	40.2	40.6	36.5
Тяжелый газойль (>350°C)	52.1	47.8	38.0	27.5	24.7	24.5
Твердые продукты + потери	1.0	2.1	4.2	9.3	11.1	14.1

С повышением температуры выход бензина и дизельного топлива увеличивается. При температурах 400-450 °С наблюдается незначительное увеличение выхода светлых углеводородов. При увеличении температуры до 500 °С выход светлых увеличивается до 59.4 % масс, в основном за счет дизельной фракции. Остаток в реакторе находится в виде твердого коксоподобного материала. В интервале температур 550-600 °С выход светлых практически не изменяется, но увеличивается газообразование до 5 % масс и отложение кокса. Сравнение группового состава прямогонного бензина и продуктов крекинга состава бензиновой фракции представлено на рис. 2.

При увеличении температуры уменьшается содержание парафинов и изопарафинов, а также нафтенов. Количество олефинов и ароматических соединений увеличивается. Октановое число бензинов крекинга от условий эксперимента изменяется незначительно и составляет по исследовательскому методу 82-87 пунктов.

Оптимальной рекомендуемой температурой проведения процесса крекинга нефти в расплаве является ~500 °С. При этом наблюдаются максимальные выходы светлых фракций и умеренное образование кокса и газообразных продуктов.

В следующей серии экспериментов было определено влияние поверхности раздела фаз. При 500 °С и расходе нефти 1.15 мл/мин проведена серия экспериментов (табл. 4) в реакторе без расплава, реакторе с расплавом и в обоих случаях с насадкой. В качестве насадки использовались кольца Рашига размером 4×4×0.5 мм. Согласно данным [1] применение насадки увеличивает поверхность раздела фаз при барботаже в 2-3 раза.

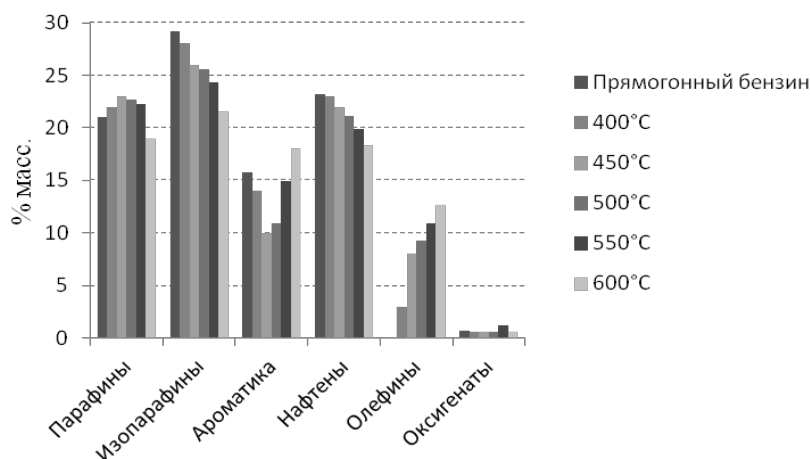


Рис. 2: Групповой состав бензинов

Таблица 4

## Материальный баланс экспериментов

Продукт	Пустой реактор	Пустой реактор + насадка	Реактор с расплавом	Реактор с расплавом + насадка
	% масс.			
Газы	3.8	4.6	3.8	3.9
Бензин (н.к.-180°C)	18.7	18.2	19.2	19.6
Дизельное топливо (180-350°C)	40.1	38.8	40.2	41.7
Тяжелый газойль (>350°C)	26.6	24.3	27.5	25.1
Остаток в реакторе + потери	10.8	14.1	9.3	9.7

На пустом реакторе и на пустом реакторе с насадкой получены практически идентичные данные, уступающие по качественным и количественным показателям в эксперименте с расплавом. При принудительном погружении насадки в расплав наблюдается незначительное увеличение выхода дизельной фракции и бензина. При этом каталитическая (или ингибирующая) активность расплава отсутствует или крайне мала, т.к. в противном случае применение насадки значительно бы изменило состав продуктов. Кроме того, легче обнаружить каталитическое действие расплава для индивидуальных веществ [1], в то время как для сложной смеси веществ (каковой является нефть) это намного сложнее, тем более, если расплав имеет низкую каталитическую активность.

Фракционный состав бензинов и октановые числа до и после проведения крекинга практически не меняются. При проведении крекинга без расплава на 1,5-2% масс. увеличивается содержание олефинов и ароматики, чем при крекинге в расплаве. Состав газообразных продуктов во всех экспериментах практически не меняется и соответствует следующему:  $H_2$  – 0.5-0.8%,  $CH_4$  – 12-17%,  $C_2H_4$  – 26-30%,  $C_2H_6$  – 6-7%,  $C_3H_6$  – 14-16%,  $C_3H_8$  – 5-7%,  $C_4H_{10}$  – 3-4%,  $C_4H_8$  – 8-10% по массе. Эти результаты хорошо согласуются с данными [3] пиролиза пропан-бутановой фракции в расплавленном олове и эквимолекулярной смеси хлоридов калия и натрия.

Очевидно, что увеличение выхода светлых нефтепродуктов связано исключительно с термическим разложением тяжелых углеводородов нефти. Результаты экспериментов свидетельствуют о протекании реакций крекинга

молекул углеводородов в объеме расплава по радикально-цепному механизму с образованием более легких нефтяных фракций, газов и продуктов уплотнения.

В результате проведенных экспериментальных исследований процесса крекинга западносибирской нефти в расплаве свинца и олова установлено, что выход светлых нефтепродуктов в зависимости от условий эксперимента увеличивается с 46.9 до 55.1-61.3% масс. Качественный состав продуктов указывает на протекание процесса по радикально-цепному механизму термической деструкции углеводородов. Результаты исследований сопоставлены с итогами предшествующих экспериментальных работ. Отмечена воспроизводимость и повторяемость влияния жидкого высокотемпературного теплоносителя в экспериментах. Коэффициенты корреляции, вычисленные между результатами сопоставляемых экспериментов, лежат в пределах 0.85 – 0.9, что может служить основанием для положительной оценки достоверности экспериментов.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение каталитических свойств расплавленных сред и их влияние на процесс крекинга углеводородов.

### Библиографические ссылки

1. Чекрышкин Е. В. Неорганические расплавы-катализаторы превращения органических веществ / Ю. С. Чекрышкин, Е. В. Пантелеев, И. В. Шакиров, А. П. Хайменов. – М.: Наука, 1989. – 134 с.
2. Бухаркин А. К. Каталитические свойства металлов и сплавов в процессе пиролиза углеводородов / А. К. Бухаркин. – М.: Техника. ООО «ТУМА ГРУПП», 2001. – 242 с.
3. Печуро Н. С. Технология органических веществ / Н. С. Печуро, О. Ю. Песин, В. Н. Конохов. – М.: ВИНТИ, 1984. – С. 3-59. – (Итоги науки и техники, Т. 9).
4. Черноусов Е. Ю. Крекинг сырой нефти в расплаве металлов / Е. Ю. Черноусов, М. А. Гликин // Технология-2013: междунар. науч.-техн. конф.: тезисы докл. – Северодонецк, 2013. – С. 41-43.
5. Черноусов Е. Ю. Исследование процесса крекинга углеводородного сырья в расплаве / Е. Ю. Черноусов // Химия и современные технологии: междунар. науч.-техн. конф.: тезисы докл. – Днепропетровск, 2013. – Т. 2. – С. 28-29.
6. Лепинских Б. М. Физическая химия оксидных и оксифторидных расплавов / Б. М. Лепинских, А. И. Монахов – М.: Наука, 1977. – 190 с.
7. Мамедов Б. Б. Процессы вторичной переработки нефти / Б. Б. Мамедов, С. А. Кудрявцев. – Луганск: изд-во Восточноукр. нац. ун-та им. В. Даля, 2010. – 198 с.
8. Нефтепродукты. Методы определения фракционного состава: ГОСТ 2177-99 (ИСО 3405-88). – [Действующий от 2001-01-01]. – ИПК Издательство стандартов, 1999. – 28 с. – (Межгосударственный стандарт).

Marat A. Glikin, Vadim Yu. Tarasov\*, Evgeniy Yu. Chernousov

*Technological Institute of East Ukraine V. Dal National University, 59-a, Sovetskiy Ave.,  
Severodonetsk 93400, Ukraine*

## CRACKING OF CRUDE OIL IN THE MOLTEN METALS

In this paper is investigated the process of crude oil and its individual fractions cracking in the molten metals medium to produce light petroleum products. Thermodynamic calculations demonstrate the possibility of using lead and tin including alloys thereof as the melt. The cracking of West Siberian crude oil is studied at temperatures 400-600 °C. It is detected that as the temperature increases there is increase of aromatic hydrocarbons and olefins content in gasoline while naphthenes, n- and i-paraffins

content reduces. Optimal temperature for cracking in molten metals is ~500 °C. The use of a submerged nozzle increases the yield of light petroleum products by ~2%. The research octane number of gasoline produced is 82-87 points. It is determined that the yield of light petroleum products depending on the experimental conditions is increased from 46.9 to 55.1-61.3% wt.

*Key words:* crude oil; cracking; molten metals; light petroleum products; catalytic indifference.

Марат А. Глікін, Вадим Ю. Тарасов, Євген Ю. Черноусов

*Технологічний інст ит уг Східноукраїнського національного університ ет у імені В. Даля, пр. Радянський, 59-а, Сєверодонецьк 93400, Україна*

## КРЕКІНГ СИРОЇ НАФТИ В РОЗПЛАВІ МЕТАЛІВ

У даній статті досліджується процес крекінгу сирої нафти і окремих її фракцій в середовищі розплавлених металів з метою отримання світлих нафтопродуктів. Термодинамічними розрахунками показана можливість застосування свинцю і олова, а також їх сплавів в якості розплаву. Досліджено процес крекінгу сирої західносибірської нафти в інтервалі температур 400-600 °C. Виявлено, що при підвищенні температури спостерігається збільшення вмісту в бензинах ароматичних вуглеводнів і олефінів, у той час як зміст нафтенів, *n*- та *i*-парафінів знижується. Оптимальною температурою крекінгу в розплаві металів є ~500°C. Застосування затопленої насадки збільшує вихід світлих продуктів на ~2%. Октанове число отриманих бензинів складає 82-87 пунктів за дослідницьким методом. Встановлено, що вихід світлих нафтопродуктів залежно від умов експерименту збільшується з 46.9 до 55.1-61.3% мас.

*Ключові слова:* сира нафта; крекінг; розплави металів; світлі нафтопродукти; каталітична індиферентність.

## References

1. Chekryishkin, Yu. S., Panteleev, E. V., Shakirov, I. V., Haymenov, A. P. Neorganicheskie rasplavyi-katalizatoryi prevrascheniya organicheskikh veschestv, Moskow: Nauka, 1989, 134 p.
2. Buharkin, A. K. Kataliticheskie svoystva metallov i splavov v protsesse piroliza uglevodorodov, Moskow: Tehnika. «TUMA GRUPP» Ltd., 2001, 242 p.
3. Pechuro, N. S., Pesin, O. Yu., Konohov V. N. Technology of organic compounds. Moskow: VINITI, 1984, p. 3-59 (Itogi nauki i tehniki Vol. 9).
4. Chernousov, E. Yu., Glikin, M. A. Cracking of crude oil to melt metals. Tehnologiya 2013: mezhdunar. nauch.-tehn. konf.: tezisyi dokl. (Severodonetsk), 2013, p. 41.
5. Chernousov, E. Yu. Investigation of the process of cracking of hydrocarbons in the melt. Himiya i sovremennyye tehnologii: mezhdunar. nauch.-tehn. konf.: tezisyi dokl. (Dnepropetrovsk), 2013, vol. 2, p. 28.
6. Lepinskih, B. M., Monahov, A. I. Fizicheskaya himiya oksidnyih i oksifloridnyih rasplavov, Moskow: Nauka, 1977, 190 p.
7. Mamedov, B. B., Kudryavtsev, S. A. Protsessyi vtorychnoy pererabotki nefi, Lugansk: izd-vo Vostochnoukr. nats. un-ta im. V. Dalya, 2010, 198 p.
8. Nefteproduktyi. Metodyi opredeleniya fraktsionnogo sostava. International standard 2177-99 (ISO 3405-88), IPK Izdatelstvo standartov, 1999, 28 p.

*Надійшла до редколегії 29.03.13*

## TABLE OF CONTENTS

### Analytical chemistry

- Al-Shwaiyat M. K. E. A., Vishnikin A. B., Tsiganok L. P., Kabashnaya E. V., Khmelovskaya S. A., Andruch V., Bazel Ya. R., Sklenářová H., Solich P.** Sequential injection spectrophotometric determination of analgine in pharmaceutical formulations using 18-molybdo-2-phosphate heteropoly anion as chromogenic reagent ..... 7
- Gurtova O. V., Ye L., Chmilenko F. A.** Effect of plasticizer on the characteristics of molecularly imprinted polymer based potentiometric sensor for propranolol ..... 20

### Organic chemistry

- Sergeieva T. Yu., Voskoboynik O. Yu., Okovyty S. I., Kovalenko S. I., Leszczynski J.** Tautomerism of 4-hydrazinoquinazolines: vibrational spectra and computational study ..... 35
- Gaponov A. A.** Reaction of 2,3-dihydro-1,5-benzodiazepinones-2 derivatives quaternization ..... 44
- Okovytya T. S., Tarabara I. N.** Synthesis and some reactions of 2-(3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-4-yl)-propanoic acid ..... 49
- Bondarenko Ya. S.** Features of aminolysis of 2-(3,5-dioxo-4-azathreecyclo[5.2.1.0<sup>2,6-endo</sup>]dec-8-en-4-yl)-butanoic acid anhydride ..... 55
- Kravchenko S. V.** N-chloro-N-benzoiloxybenzamide ..... 61
- Nesterova O. Yu., Hryshchenko H. O.** Main directions of development in 1,4-dihydropyridines chemistry – a review ..... 66

### Electrochemistry

- Vargalyuk V. F., Poltavets V. V., Gruzdeva H. V.** The influence of temperature on manganese oxides electrodeposition on platinum and steel electrodes ..... 87
- Kryshtop I. G., Kalyuzhna T. N., Trofimenko V. V.** The stages of galvanostatic nucleation of zinc on the tungsten electrode from a zincate solution ..... 95
- Petrenko L. V., Korobov V. I., Ochkov V. F.** Influence of sulfuric acid anions on nickel anodic behavior ..... 102

### Chemical technology

- Glikin M. A., Tarasov V. Yu., Chernousov E. Yu.** Cracking of crude oil in the molten metals ..... 111

**СОДЕРЖАНИЕ****Аналитическая химия**

- Аль-Швейят М. К. Е. А., Вишникин А. Б., Цыганок Л. П., Кабашная Е. В., Хмеловская С. А., Андрух В., Базель Я. Р., Скленарова Х., Солих П.** Спектрофотометрическое определение анальгина методом последовательного инъекционного анализа в фармацевтических препаратах с использованием в качестве хромогенного реагента 18-молибдо-2-фосфорного гетерополианиона ..... 7
- Гуртовая О. В., Йе Л., Чмиленко Ф. А.** Влияние пластификатора на характеристики потенциометрического сенсора на основе полимера с молекулярными отпечатками обратимого к пропранололу ..... 20

**Органическая химия**

- Сергеева Т. Ю., Воскобойник А. Ю., Оковитый С. И., Коваленко С. И., Лещинский Е.** Таутомерия 4-гидразинохиназолинов, колебательные спектры и компьютерное моделирование ..... 35
- Гапонов А. А.** Реакция кватернизации производных 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 ..... 44
- Оковитая Т. С., Тарабара И. Н.** Синтез и некоторые реакции 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-ил)пропановой кислоты ..... 49
- Бондаренко Я. С.** Особенности аминолиза ангидрида 2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-эндо</sup>]дец-8-ен-4-ил)-бутандиовой кислоты ..... 55
- Кравченко С. В.** N-хлор-N-бензоилоксибензамид ..... 61
- Нестерова Е. Ю., Грищенко А. А.** Основные направления развития химии 1,4-дигидропиридинов – обзор литературы ..... 66

**Электрохимия**

- Варгалиук В. Ф., Полтавец В. В., Груздева Е. В.** Влияние температуры на электроосаждение оксидов марганца на платиновом и стальном электродах ..... 87
- Криштоп Ю. Г., Калюжная Т. Н., Трофименко В. В.** Стадии гальваностатического фазообразования цинка на вольфрамовом электроде из цинкатного раствора ..... 95
- Петренко Л. В., Коробов В. И., Очков В. Ф.** Влияние анионов серной кислоты на анодное поведение никеля ..... 102

**Химическая технология**

- Гликин М. А., Тарасов В. Ю., Черноусов Е. Ю.** Крекинг сырой нефти в расплаве металлов ..... 111

## ЗМІСТ

## Аналітична хімія

- Аль-Швейят М. К. Е. А., Вишнікін А. Б., Циганок Л. П., Кабашна К. В., Хмеловська С. О., Андрух В., Базель Я. Р., Склєнарова Х., Соліх П.** Спектрофотометричне визначення анальгін у методі послідовного інжекційного аналізу в фармацевтичних препаратах з використанням як хромогенного реагенту 18-молібдо-2-фосфорного гетерополіаніону ..... 7
- Гуртова О. В., Йє Л., Чмиленко Ф. О.** Вплив пластифікатора на характеристики потенціометричного сенсора на основі полімеру з молекулярними відбитками оберненого до пропранололу ..... 20

## Органічна хімія

- Сергєєва Т. Ю., Воскобойник О. Ю., Оковитий С. І., Коваленко С. І., Лещинський Є.** Таутомерія 4-гідразинохіназолінів, коливальні спектри та комп'ютерне моделювання ..... 35
- Гапонов О. О.** Реакція кватернізації похідних 2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінонів-2 ..... 44
- Оковита Т. С., Тарабара І. М.** Синтез і деякі реакції 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]ундец-8-ен-4-іл)пропанової кислоти ..... 49
- Бондаренко Я. С.** Особливості амінолізу ангідриду 2-(3,5-діоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6-ендо</sup>]дец-8-ен-4-іл)-бутандіової кислоти ..... 55
- Кравченко С. В.** N-хлор-N-бензоїлоксибензамід ..... 61
- Нестєрова О. Ю., Грищенко А. А.** Основні напрямки розвитку хімії 1,4-дигідропіридинів – огляд літератури ..... 66

## Електрохімія

- Варгалюк В. Ф., Полтавець В. В., Груздєва О. В.** Вплив температури на електроосадження оксидів мангану на платиновому та сталевому електродах ..... 87
- Криштоп Ю. Г., Калюжна Т. М., Трофименко В. В.** Стадії гальваностатичного фазоутворення цинку на вольфрамовому електроді із цинкатного розчину ..... 95
- Петренко Л. В., Коробов В. І., Очков В. Ф.** Вплив аніонів сульфатної кислоти на анодну поведінку нікелю ..... 102

## Хімічна технологія

- Глікін М. А., Тарасов В. Ю., Черноусов Є. Ю.** Крекінг сирової нафти в розплаві металів ..... 111



Науковий журнал  
ВІСНИК ДНІПРОПЕТРОВСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ. СЕРІЯ: ХІМІЯ  
№ 3/1, Том 21, Випуск 19, 2013  
(українською, російською та англійською мовами)

Відповідальний за випуск – С. І. Оковитий  
Комп'ютерна верстка – Л. В. Петренко  
Літературна обробка – І. М. Тарабара  
Формат 70 x 108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Ум. друк. арк. 9.71. Тираж 100 пр. Зам. № \_\_\_\_  
**Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара**

Адреса видавця:  
пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49050, Україна  
тел.: (056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com

Адреса друкарні  
вул. Десантників, 1\*\*\* Україна

Научный журнал  
ВЕСТНИК ДНЕПРОПЕТРОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. СЕРИЯ: ХИМИЯ  
№ 3/1, Том 21, Выпуск 19, 2013  
(на украинском, русском и английском языках)

Ответственный за выпуск – С. И. Оковитый  
Компьютерная верстка – Л. В. Петренко  
Литературная обработка – И. Н. Тарабара  
Формат 70 x 108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл. печ. лист. 9.71. Тираж 100 экз. Зак. № 484

**Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара**

Адрес издателя:  
пр. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49050, Украина  
тел.: (056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com

Адрес типографии  
ул. Десантников, 1\*\*\* Украина

Scientific journal  
VİSNIK DNİPROPETROVS'KOGO UNİVERSITETU. SERIÂ HİMİÂ  
(BULLETIN OF DNIPROPETROVSK UNIVERSITY. SERIES CHEMISTRY)  
№ 3/1, Vol. 21, Issue 19, 2013  
(in Ukrainian, Russian and English languages)

Responsible for issue – S. I. Okovytyu  
Computer makeup – L. V. Petrenko  
Redaction – I. N. Tarabara  
Format 70 x 108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Conventional printed sheet 9.71. Circulation 100. Order № 484

Publication of *Oles Honchar Dnipropetrovsk National University*

Address of publisher  
72 Gagarina Av., Dnipropetrovsk, 49050, Ukraine  
tel.: (056) 776-82-23, e-mail: chem.dnu@gmail.com

Address of typography:  
1 Desantnikov St. Dnipropetrovsk \*\*\* Ukraine

© Дніпропетровський національний  
університет імені Олеся Гончара, 2013