ՈՒՐԱՆԻ ՄԻԿՐՈՔԱՆԱԿՆԵՐԻ ԷՔՍՏՐԱԿՑԻՈՆ-ՖԼՅՈՒՈՐԱՉԱՓԱԿԱՆ ՈՐՈՇՈՒՄԸ

ՄՈՒՆԵՅՐ ԱԲԴԵԼ ՖԱՏՏԱՀ, Ե. Ն. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Հ. Գ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է ակրիդինային շարքի ներկանյութ՝ ակրիֆլավինի փոխազդեցությունը ուրանիլբենզոատային ացիդոկոմպլեքսի հետ։ Հաստատվել են համակարգում գոյացող իոնական ասոցիատի գոյացման և լուծահանման օպտիմալ պայմանները։ Որպես լուծահանիչ առաջարկվել է դիքլորէթանը։ Մշակվել է ֆոսֆատային հանքերում ուրանի միկրոքանակների որոշման էքստրակցիոն-ֆլյուորաչափական եղանակ։

THE EXTRACTION-FLUOROMETRIC DETERMINATION OF URANIUM MICROQUANTITIES

MOUNEIR ABDEL FATTAH, E. N. HOVSEPIAN and H. G. KHACHATRIAN

An interaction between acridinic basic dye acriflavine and uranyl benzoate acidocomplex has been investigated. The optimal conditions for formation and extraction of the ionic associate have been determined. 1,2-Dichloroethane as an extractant has been proposed. The method for extraction-fluorometric determination of the uranium microamounts in phosphate rocks has been worked out.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Григорян Л. А., Микаелян Дж. А., Тараян В. М.* — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 7, с. 545.
2. *Микаелян Дж. А., Григорян Л. А., Тараян В. М.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 11, с. 697.
3. *Микаелян Дж. А., Хачатрян А. Г.* — Уч. зап. ЕГУ, 1987, № 3, с. 157.
4. *Микаелян Дж. А., Григорян Л. А., Овсепян Е. Н.* — Зав. лаб., 1987, т. 53, № 3, с. 14.

Армянский химический журнал, т. 43, № 2, стр. 107—112 (1990 г.)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.853.5.07

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

XI. СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗА- и 1,3,7-ТРИАЗАБИЦИКЛО/3.3.1/-НОНАНОВ

Г. Г. МИНАСЯН, Г. С. СААКЯН, Ц. Е. АГАДЖАНЯН, А. А. ЧАЧОЯН и Б. Т. ГАРИБДЖАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна АН Армянской ССР, Ереван

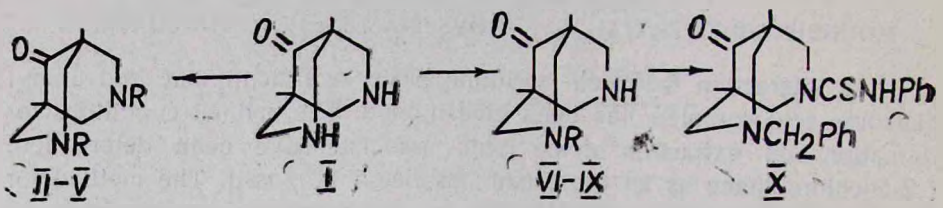
Поступило 19 VII 1988

С целью изучения противоопухолевых свойств синтезирован ряд новых производных 3,7-диаза- и 1,3,7-триазабицикло/3.3.1/-нонанов, содержащих как одинаковые, так и разные заместители в положениях 3 и 7.

Табл. 1, библ. ссылок 6.

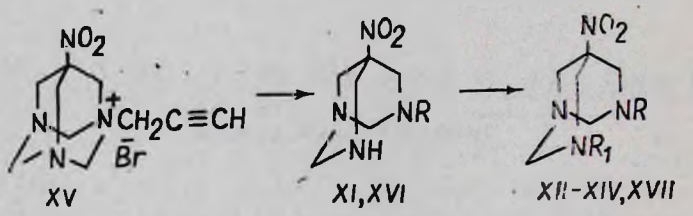
В продолжение ранее начатой работы [1—3] в настоящем сообщении приводятся данные о получении и противоопухолевых свойствах новых производных 3,7-диаза- и 1,3,7-триазабицикло/3.3.1/нонанов, содержащих как одинаковые, так и разные заместители в положениях 3 и 7.

Производные диазабициклононана II—V получены взаимодействием 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (I) с эпихлоргидрином, 3-феноксн-1,2-эпоксипропаном, фенилизотиоцианатом или хлорацетонитрилом в соотношении 1 : 2. Взаимодействие же соединения I с аллилизотиоцианатом, малеиновым или янтарным ангидридами, а также 3-бензил-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (IX) с фенилизотиоцианатом в соотношении 1 : 1 приводит к диазабициклононанам VI—VIII, X.



II. R=$CH_2CHOHCH_2Cl$; III. R=$CH_2CHOHCH_2OC_6H_5$; IV. R=$CSNHC_6H_5$; V. R=CH_2CN; VI. R=$CSNHCH_2CH=CH_2$; VII. R=$COCH=CHCOOH$; VIII. R=$COCH_2CH_2COOH$; IX. R=$CH_2C_6H_5$.

Производные триазабициклононана XII—XIV, XVII получены взаимодействием 3-бензил-5-нитро-1,3,7-триазабицикло/3.3.1/нонана (XI) с пропаргилбромидом, хлористым ацетилом или фенилизотиоцианатом, а также 5-нитро-3-пропаргил-1,3,7-триазабицикло/3.3.1/нонана (XVI), полученного раскрытием соответствующей четвертичной соли XV водной щелочью, с фенилизотиоцианатом в соотношении 1 : 1.



XI. R=$CH_2C_6H_5$; XVI. R=$CH_2C{\equiv}CH$; XII. R=$CH_2C_6H_5$, R_1=$CH_2C{\equiv}CH$; XIII. R=$CH_2C_6H_5$, R_1=$COCH_3$; XIV. R=$CH_2C_6H_5$, R_1=$CSNHC_6H_5$; XVII. R=$CH_2C{\equiv}CH$, R_1=$CSNHC_6H_5$

Острая токсичность 3,7-диаза-(II—VIII, X) и 1,3,7-триазабициклононанов (XII—XIV, XVI, XVII) на беспородных мышах при однократном внутрибрюшинном введении колеблется в широких пределах. Высокой количественной токсичностью обладают соединения II, V, III ($ЛД_{100}$ соответственно 2,5, 70, 200 *мг/кг*). $ЛД_{100}$ соединений VI, XII, XVI составляет 600 *мг/кг*, а соединений XIII и XVII—2000 *мг/кг*. Остальные соединения практически лишены токсичности ($ЛД_{100}$ > 5000 *мг/кг*). Противоопухолевая активность соединений определена

на прививаемых опухолях беспородных крыс и мышей (саркома 45, лейкоз Швеца, асцитная карцинома Эрлиха, саркома 180) при внутрибрюшинном введении в дозах, соответствующих 1/20 и 1/10 их $ЛД_{100}$. Производные 3,7-диаза- и 1,3,7-триазабициклононанов проявляют примерно одинаковую противоопухолевую активность, оказывая слабое угнетающее действие (Т% 32—45) на саркому 45 и лейкоз Швеца, или неэффективны. Асцитная карцинома Эрлиха оказалась резисцентной к действию испытанных соединений, кроме XII. Последнее в виде дигидрохлорида достоверно продлевает жизнь подопытных мышей на 36% по сравнению с контролем. Испытание на саркоме 180 выявило его заметную активность (Т% = 67).

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на спектрометрах «UR-20» и «Specord» в вазелиновом масле, ПМР спектры—на приборе «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, масс-спектры—на приборе «МХ-1320». ТСХ проводилась на пластинках «Silufol UV-254» в системах: *н*-пропанол-вода, 7:3 (А); *н*-бутанол-уксусная кислота-вода, 5:4:1 (Б); бензол-спирт, 15:1 (В); ацетон-гексан, 2:3 (Г); ацетон-гексан, 1:2 (Д). Проявитель—пары йода или нингидрин. Характеристики и выходы соединений представлены в таблице.

3,7-Дизамещенные-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (II—V). Кипятят раствор 1,68 *г* (0,01 моля) соединения I [4] с 0,02 моля эпихлоргидрина или 3-фенокси-1,2-эпоксипропана в 30—40 *мл* этанола в течение 5 *ч* или фенилизотиоцианата или хлорацетонитрила (в присутствии 0,02 моля триэтиламина) в 50 *мл* бензола в течение 2—5 *ч*. Растворитель удаляют в вакууме, остаток после кристаллизации гексаном перекристаллизовывают из воды (II) или пентана (III), или же реакционную смесь охлаждают, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (IV), либо фильтруют, маточный раствор упаривают и остаток перекристаллизовывают из этанола (V). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: II—1720 (C=O), 3200—3400 (OH); III—1605 (аром.), 1720 (C=O), 3450—3470 (OH); IV—1470, 1520 (CSN), 1585, 1600 (аром.), 1720 (C=O), 3190—3240 (NH); V—1710 (C=O), 2200 (C≡N). ПМР спектр, V ($CDCl_3$), δ, *м. д.:* 1,1 с (6H, $2CH_3$), 2,63 д (4H, 4NCHN ax, J = 12 *Гц*), 3,2 д (4H, 4NCHN eq, J = 12 *Гц*), 3,6 с (4H, $2CH_2CN$).

3-Аллилтиокарбамоил-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан (VI). К кипящему раствору 1,68 *г* (0,01 моля) соединения I в 150 *мл* ТГФ прибавляют по каплям в течение 4 *ч* 20 *мл* диоксанового раствора 1 *г* (0,01 моля) аллилизотиоцианата. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из гексана. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1470, 1535 (CSN), 1645 (C=C), 1710 (C=O), 3200—3400 (NH).

3-Карбоксиацил-1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (VII, VIII). К раствору 1,68 *г* (0,01 моля) соединения I в 25 *мл* диоксана прибавляют 0,01 моля малеинового или янтарного ангидрида в 25 *мл* диоксана и перемешивают 10 *мин* при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ди-

оксана. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: VII—1605 (COO^-), 1630 (амид.), 1645 (C=C), 1710 (кетон), 3170 (NH_2^+); VIII—1610 (COO^-), 1640 (амид), 1710 (кетон), 3110 (NH_2^+). M+ 266 (VIII).

3-Бензил-1,5-диметил-9-оксо-7-фенилтиокарбамоил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (X). К раствору 3,4 *г* (0,013 моля) соединения IX [5] в 150 *мл* сухого бензола прибавляют 1,8 *г* (0,013 моля) фенилизотиоцианата в 5 *мл* бензола, смесь перемешивают при комнатной температуре 15 *ч*. Осадок отфильтровывают, промывают сухим бензолом и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1455, 1520 (CSN), 1595 (аром.), 1720 (C=O), 3300 (NH), M+ 393.

3-Бензил-5-нитро-7-пропаргил-1,3,7-триазабицикло/3.3.1/нонан (XII). К раствору 5,2 *г* (0,02 моля) соединения XI [6] в 150 *мл* диоксана при 80° и перемешивании прибавляют 2,4 *г* (0,02 моля) пропаргилбромида в течение 1 *ч*, одновременно нейтрализуя реакционную среду 2 *г* (0.02 моля) триэтиламина. Затем нагревают еще 3 *ч* и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток растворяют в 150 *мл* этилацетата. Этилацетатный раствор промывают водой, сушат сульфатом магния и упаривают. Полученное маслообразное вещество растирают в гексане, последний декантируют и остаток сушат в вакуум-эксикаторе над хлористым кальцием. Получают 4,9 *г* (81,4%) соединения XII, вязкое масло, R_f 0,72 (A). ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1540 (NO_2), 1600 (аром.), 2140, 3290 (CH≡C). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ, *м. д.*: 2,0—2,25 м (1H, CH≡C), 2,5—4,0 м (14H, $7CH_2$), 7,27 с (5H, C_6H_5). M+ 300. В сухой бензольный раствор соединения XII пропускают ток сухого хлористого водорода, осадок фильтруют и полученный дигидрохлорид промывают сухим бензолом (табл.).

3-Ацетил-7-бензил-5-нитро-1,3,7-триазабицикло/3.3.1/нонан (XIII). К раствору 2,5 *г* (0,01 моля) соединения XI в 100 *мл* сухого бензола при перемешивании прибавляют по каплям 0,8 *г* (0,01 моля) хлористого ацетила, одновременно нейтрализуя реакционную среду 1 *г* (0,01 моля) триэтиламина. Перемешивают еще 1 *ч* и фильтруют. Фильтрат промывают 30 *мл* воды, бензольный раствор сушат сульфатом магния и упаривают, остаток перекристаллизовывают из четыреххлористого углерода. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1535 (NO_2), 1610 (аром.), 1670 (амид). M+ 304.

3-Алкил-5-нитро-7-фенилтиокарбамоил-1,3,7-триазабицикло/3.3.1/-нонаны (XIV, XVII). К раствору 0,01 моля триазабициклононана XI или XVI в 70 *мл* сухого бензола при комнатной температуре прибавляют 1,35 *г* (0,01 моля) фенилизотиоцианата в 10 *мл* сухого бензола. Перемешивают 30 *мин*, осадок отфильтровывают, промывают 10 *мл* сухого бензола и перекристаллизовывают из этанола. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: XIV—1450, 1520 (CSN), 1540 (NO_2), 1595 (аром.), 3330 (NH); XVII—1450, 1520 (CSN), 1540 (NO_2), 1600 (аром.), 2140, 3290 (CH≡C), 3300 (NH).

Бромид 7-нитро-1,3-диаза-5-пропаргилазониаадамантана (XV). К кипящему раствору 18,4 *г* (0,1 моля) 7-нитро-1,3,5-триазаадамантана в 600 *мл* хлороформа прибавляют 12 *г* (0,1 моля) пропаргилбромида и кипятят 8 *ч*. Осадок отфильтровывают, промывают 100 *мл* горя-

Таблица

3,7-Диаза- и 1.3,7-триазабицикло(3,3,1)нонаны (II—VIII, X, XII—XIV, XVI, XVII)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R_f (система)	Найдено, %					Вычислено, %				
				C	H	N	Cl	S	C	H	N	Cl	S
II	73,6	261—262	0,76 (В)	51,07	7,40	7,96	19.96		50,99	7,37	7,93	20,11	
III	68,4	68—69	0,64 (Б)	69,00	7,72	5,60			69,23	7,69	5,98		
IV	66,0	258—260	0,30 (А)	65,35	5,18	12,11		13,40	65,19	5,52	11,80		13,51
V	86,9	140—141	0,66 (А)	64,46	8,00	20,38			64,07	7,76	20,70		
VI	89,8	131—132	0,68 (А)	58,47	8,09	16,02		12,09	58,39	7,91	15,71		11,99
VII	78,9	235—237	0,75 (А)	58,90	6,94	10,38			58,61	6,81	10,52		
VIII	78,3	197—199	0,29 (А)	57,87	7,70	10,72			58,19	7,51	10,44		
X	86,5	149—150	0,54 (Г)	69,90	7,40	10,76		7,90	70,19	6,91	10,68		8,15
XII HCl	95,0	125—126	0,58 (А)	51,95	6,00	15,27	18,58		51,48	5,97	15,00	18,99	
XIII	84,3	120—121	0,33 (Д)	59,50	6,28	18,50			59,13	6,60	18,48		
XIV	98,2	134—135	0,52 (Г)	60,65	5,88	17,51		7,88	60,43	5,83	17,61		8,12
XVI	75,8	75—76	0,44 (А)	51,05	6,41	26,90			51,42	6,71	26,65		
XVII	95,6	141—142	0,49 (Г)	55,81	6,00	19,82		9,60	55,64	5,58	20,28		9,28

чего хлороформа и сушат в эксикаторе над хлористым кальцием. Получают 22,5 *г* (74,3%) бромида XV, т. пл. 227—230° (с разл., абс. этанол), R_f 0,24 (А). Найдено, %: C 40,00; H 4,92; N 18,73; Br 26,51. $C_{10}H_{15}N_4BrO_2$. Вычислено, %: C 39,60; H 5,00; N 18,48; Br 26,35.

5-Нитро-3-пропаргил-1,3,7-триазабицикло[3.3.1]нонан (XVI). К раствору 20 *г* (0,066 моля) бромида XV в 100 *мл* воды при охлаждении проточной водой прибавляют при перемешивании 11 *г* (0,2 моля) гидроокиси калия и оставляют на 1 *ч*. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 8—8,5 и перекристаллизовывают из воды. ИК спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1540 (NO_2), 2100, 3270 (CH≡C); 3310 (NH). M+ 210.

ՊՈԼԻԷԴՐԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐ

XI. 3,7-ԴԻԱԶԱ- ԵՎ 1,3,7-ՏՐԻԱԶԱԲԻՑԻԿԼՈ[3.3.1]ՆՈՆԱՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ. Գ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Գ. Ս. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Ց. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՉԱՉՈՅԱՆ և Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ

Հակաուռուցքային հատկություններ ուսումնասիրման նպատակով սինթեզված են 3,7-դիազա- և 1,3,7-տրիազաբիցիկլո[3.3.1]նոնանների նոր ածանցյալներ, որոնք պարունակում են 3- և 7- դիրքերում ինչպես միանման, այնպես էլ տարբեր տեղակալիչներ։

SYNTHESIS AND REACTIONS OF POLYHEDRIC COMPOUNDS

XI. SYNTHESIS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF THE NEW DERIVATIVES OF 3,7-DIAZA- AND 1,3,7-TRIAZABICYCLO[3,3,1]NONANES

H. G. MINASSIAN, G. S. SAHAKIAN, Ts. Ye. AGHAJANIAN, A. A. CHACHOYAN and B. T. GARIBJANIAN

The new derivatives of 3,7-diaza- and 1,3,7-triazabicyclo[3.3.1]nonanes, containing similar and different substituents in the 3rd and 7th positions, have been synthesized and their antitumour properties have been studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л.* — Арм. хим. ж., 1981, т. 34, № 11, с. 963.
2. *Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 11, с. 730.
3. *Агаджанян Ц. Е., Арутюнян Г. Л., Минасян Г. Г., Мовсесян Р. А.* — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 10, с. 669.
4. *Саакян Г. С., Арутюнян Г. Л., Агаджанян Ц. Е., Пароникян Р. В.* — Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 4, с. 242.
5. *Минасян Г. Г., Мкртчян М. Б., Агаджанян Ц. Е.* — Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 1, с. 44.
6. *Агаджанян Ц. Е., Минасян Г. Г., Мовсесян Р. А.* — Арм. хим. ж., 1984, т. 37, № 8, с. 530.