

In superbasic medium the reaction proceeds strictly stereospecifically, mean while under interphase conditions in the case of *trans*-dichloroethylene the simultaneous formation of small amounts of *cis*-isomer has been observed (the ratio of isomers is 4:1).

The possible mechanisms of the reaction are discussed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хачатрян Р. А., Саядян С. В., Залинян С. А., Инджикян М. Г. — Арм. хим. ж., 1986, т. 39, № 10, с. 659.
2. Хачатрян Р. А., Саядян С. В., Григорян Н. Ю., Инджикян М. Г. — ЖОХ, 1988, т. 58, вып. 11, с. 2472.
3. Григорян Н. Ю., Хачатрян Р. А., Петровский П. В., Инджикян М. Г. — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 8, с. 537.
4. Aguar A. M., *Diyl D.* — J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 16, p. 229.
5. Нестерова Н. П., Медведь Г. Я., Панкратов Ю. М., Кабачник М. И. — Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, № 3, с. 591.
6. Нестерова Н. П., Медведь Г. Я., Панкратов Ю. М., Кабачник М. И. — Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, № 10, 2295.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 48—53 (1992 г.)

УДК 542.944.1+547.223/233+616.921.5

### ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ АМИНОВ И АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

ССХVII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 2,3-ДИБРОМПРОПИЛЬНУЮ ГРУППУ, С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ. СИНТЕЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 2-БРОМ-3-ИЗОТИОЦИАНАТО-, 3-УРОНИЕВУЮ И 3-ТИУРОНИЕВУЮ ГРУППУ

А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН, Н. О. МАРКАРЯН, Т. А. СААКЯН Ф. С. КИНОЯН,  
А. Н. ЕВСТРОПОВ, З. П. ХУДОНОГОВА, О. В. ШАЛАУРОВА, И. В. АРИСТОВ,  
Е. Р. НИКОЛИН, В. Е. ЯВОРОВСКАЯ и А. Т. БАБАЯН

Институт органической химии АН Республики Армения, Ереван  
Новосибирский государственный медицинский институт

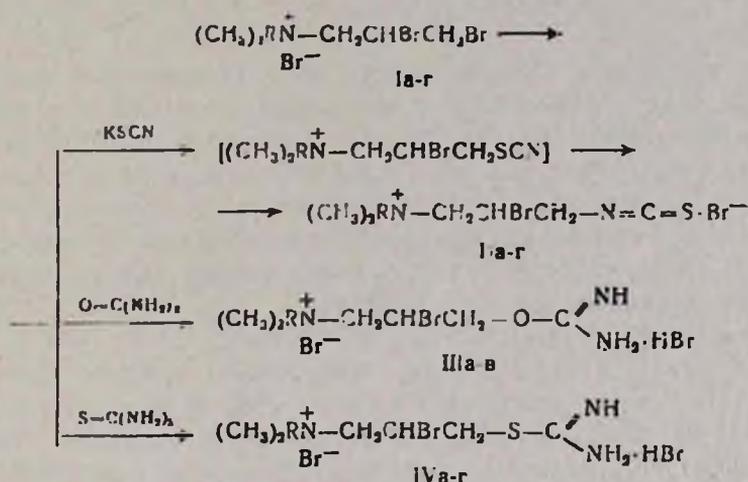
Поступило 17 VII 1991

Изучено взаимодействие четвертичных аммониевых солей, содержащих 2,3-дибромпропильную группу с рядом нуклеофильных реагентов. Показано, что в этом ряду роданид калия, мочевина и тиомочевина приводят к функционально замещенным четвертичным солям, а фталимид калия, вторичные и третичные амины — к продуктам дегидробромирования исходных солей. Определена антивирусная активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библиограф. ссылки 17.

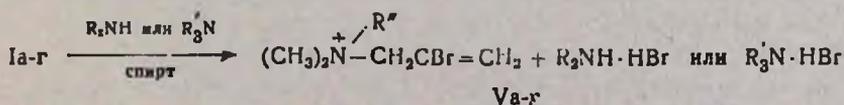
Взаимодействие аммониевых солей, содержащих 4-бром-2-алкенильную группу, с нуклеофильными реагентами, в том числе и со вторичными и третичными аминами, приводит к продуктам нуклеофильного замещения атома брома в положении 4 [1, 2]. Настоящее сообщение посвящено изучению взаимодействия аммониевых солей, содержащих 2,3-дибромпропильную группу Ia-г [3], с нуклеофильными

реагентами (роданид и фталимид калия, мочевины, тиомочевина, вторичные и третичные амины). Учитывая общеизвестные факты выраженной биологической активности производных аминов, роданидов, мочевины и тиомочевины [4, 5], работа преследовала и весьма актуальную цель синтеза новых антивирусных препаратов в ряду четвертичных солей аммония [6—8]. Однако получить искомые продукты нуклеофильного замещения нам удалось лишь в случае роданида калия, мочевины и тиомочевины. При этом в первом случае замещение сопровождалось изомеризацией роданидов в изотиоцианаты [9] (соли IIa-г), о чем свидетельствуют поглощения в ИК спектрах этих солей в области 2060—2070  $\text{см}^{-1}$  ( $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ ) [10]. Мочевина и тиомочевина образуют продукты O- и S-алкилирования, соответственно (соли IIIa-в и IVa-г, поглощения в ИК спектрах в области 1675—1680 и 1650—1655  $\text{см}^{-1}$ ), что согласуется с работами [11, 12]. Данные о вновь синтезированных соединениях приведены в таблице.



R=CH<sub>3</sub> (а), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б), CH<sub>2</sub>CO C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в), (H<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (г).

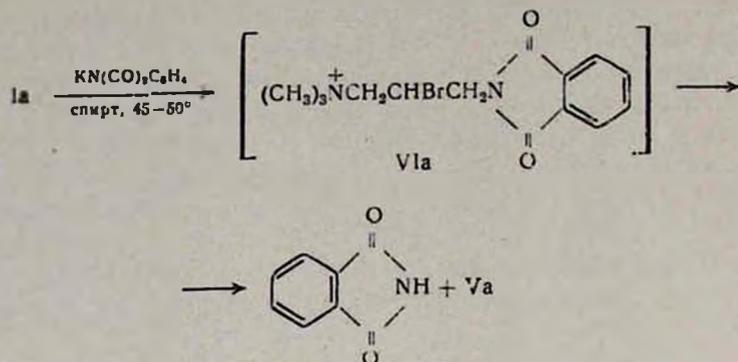
Ранее было показано [13], что аммониевые соли, содержащие 2,3-дибромалкильную группу, под воздействием спиртового раствора гидроксида калия легко подвергаются дегидробромированию, приводя к солям с 2- или 3-бром-2-алкильной группой или к их смеси. Оказалось, что и при взаимодействии солей Ia-г со вторичными и третичными аминами (пиперидин, диэтил- и триэтиламин, диметилбензиламин) образуются продукты дегидробромирования Va-г, в этом случае, в смеси с гидробромидами исходных аминов (по данным ИК и ПМР спектроскопии).



R<sub>2</sub>NH=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NH; R<sub>3</sub>N=(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

R=CH<sub>3</sub> (а), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б), CH<sub>2</sub>CO C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в), (H<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) (г)

К продукту дегидробромирования привело и взаимодействие соли Ia с фталимидом калия. Можно полагать, что сначала происходит нуклеофильное замещение терминального атома брома с образованием промежуточной соли VIa, которая легко диспропорционируется с образованием дегидробромированной соли Va и фталимида.



Неудачей окончились попытки ввести во взаимодействие соль Ia с пиридином. Как при длительном выдерживании спиртового раствора соли Ia с пиридином при 45—50°, так и при продолжительном кипячении реагентов с обратным холодильником изменения исходных соединений не наблюдается (ПМР, т. пл., титрация). Замеченная инертность пиридина в реакции дегидробромирования или нуклеофильного замещения, по-видимому, связана со сравнительно малой основностью [14] и нуклеофильностью [15] пиридина.

Антивирусная активность соединений IIa-г, IIa-в, IVa-г определялась по методу [16], с определением химико-терапевтического индекса (ХТИ), являющегося отношением максимальной переносимой дозы вещества к минимальной его активной концентрации. Согласно данным испытаний, соль IIa обладает активностью в отношении вируса простого герпеса (ВПГ-1) с ХТИ=2. Остальные соединения антивирусную активность не проявляют.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на приборах „UR-21“ и „Specord 75—IR“ в вазелиновом масле или KBr. Спектры ПМР снимали на спектрометре „Perkin—Elmer R-12B“ с рабочей частотой 60 МГц относительно ТМС. Растворитель—D<sub>2</sub>O. ТСХ осуществлена на пластинках „Silufol UV-254“ в системе *n*-бутанол—этанол—вода—уксусная кислота, 10 : 7 : 6 : 4. Проявитель — пары йода.

*Взаимодействие аммониевых солей Ia-г с роданидом калия и тиомочевинной и солей Ia-в с мочевиной.* К раствору 0,02 моля солей Ia-г в 25—30 мл метанола или этанола добавляли эквимолярное количество роданида калия или тиомочевины, а к раствору солей Ia-в—мочевины. Реакционную смесь при перемешивании магнитной мешалкой выдерживали при 35—40° в течение 12—14 ч. После этого в случае опытов с роданидом калия фильтрованием отделяли осевший бромид-

стый калий. Из реакционной смеси (в случае опытов с роданидом калия из фильтрата) в вакууме (40—50 мм рт.ст) отгоняли растворитель. Осевшую соль промывали абсолютным эфиром и сушили. Данные приведены в таблице.

Таблица

*N,N,N*-Триалкил(диалкиларил)-*N*-(2-бром-2-изоглоциантопропи)аммоний-бромиды (IIa-г).

O-(2-бром-3-триалкил(диалкиларил)аммоний пропил)уронийдибромиды (IIIa-в) и S-[(2-бром-3-триалкил(диалкиларил)аммоний)пропил]тугонийдибромиды (IVa-г)

Обозначение	Выход %	Т. пл. °C	Выделено, % N	Брутто-формула	Вычислено, % N	R <sub>f</sub>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>
IIa	80	64—65*	8,87	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	8,86	0,75	190, 2070
IIб	80	161—163	7,36	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> SO	7,39	0,57	580, 730, 770, 1475, 1450, 1515, 1575, 2070, 3030
IIв	85	103—104	6,75	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> SO	6,61	0,77	590, 730, 770, 1600, 1645, 2165, 3030
IIг	87	109—111	6,61	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	6,82	—	600, 700, 750, 770, 1500, 1600, 2070, 2090, 3030, 3070, 3065
IIIa	76	69—70*	10,54	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	10,90	0,57	520, 1650, 3300, 3550
IIIб	75	93—97*	9,45	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	9,00	0,55	590, 690, 770, 1500, 1600, 1675, 3630, 3030, 3350, 3430
IIIв	70	125—126*	7,70	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	7,60	0,61	590, 690, 770, 1490, 1600, 1680, (C=O и C=C), NH, 3030
IVa	70	84—85*	9,30	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	10,15	0,81	510, 1650, 3180, 3280, 3370
IVб	72	86—87*	9,34	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	8,89	0,72	580, 1500, 1560, 1590, 1650, 3030, 3060
IVв	69	103—104*	8,00	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS	8,00	0,64	600, 695, 700, 770, 1480, 1600, 1655, 1670, 3030
IVг	82	110—112*	8,53	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	8,53	0,67	600, 700, 750, 1480, 1650, 3030, 3040

\* Плавится с разложением.

*Взаимодействие аммониевой соли Ia с триэтиламином.* К раствору 6,8 г (0,02 моля) соли Ia в 25 мл этанола добавляли 2,02 г (0,02 моля) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре 10 ч. После отгонки растворителя в вакууме (40—50 мм рт.ст) выделили 7,6 г смеси триметил(2-бром-2-

пропенил) аммонийбромида (Va), [13] и бромгидрата триэтиламина. Спектр ПМР  $\lambda, \mu. \nu.$ : 1,60 т (9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=8,0 \text{ Гц}$ ), 3,34 с (9H,  $+\text{NCH}_2$ ), 3,61 к (6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,60 с (2H,  $\text{NCH}_2\text{CBr}=\text{}$ ), 6,35 д (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J=-2,5 \text{ Гц}$ ), 6,35 д (1H,  $=\text{CH}$ ,  $J=2,5 \text{ Гц}$ ). Аналогичные результаты получены при взаимодействии солей Ia-г с диэтиламиноом, диметилбензиламиноом, пиперидином и солей Ib, в с триэтиламиноом.

*Взаимодействие соли Ia с фталимидом калия.* К раствору 3,4 г (0,01 моля) соли Ia в 20 мл абс. этанола добавляли 1,85 г (0,01 моля) фталимида калия. Реакцию проводили аналогично предыдущим при 45—50°. После фильтрования выпавшего осадка бромистого калия и отгонки растворителя от фильтрата выделили 3,7 г смеси соли Va и фталимида (согласно данным ПМР спектроскопии).

*Взаимодействие соли Ia с пиридином.* а) Опыт проводили аналогично предыдущим при 45—50° в течение 40 ч. После отгонки растворителя под вакуумом (40—50 мм рт.ст) осевшую соль обработали обычным способом. Обратно получена исходная соль с т. пл. 178° [17]. Спектр ПМР идентичен спектру исходной соли. б) Смесь спиртового раствора соли Ia и 3-кратного мольного количества пиридина кипятили с обратным холодильником 20 ч. После отгонки растворителя, в котором титрометрически определили наличие 90% исходного пиридина ( $\Gamma\text{ЖХ}$ ), осевшую соль обработали обычным способом. Количественно обратно получена исходная соль Ia с т. пл. 178°, которая не дает депрессии температуры плавления с известным образцом. Спектр ПМР идентичен спектру исходной соли.

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄՈՆԻՆԵՐԻ ԵՎ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ  
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

ССХVII. 2,3-ԴԻԲՐՈՄՊՐՈՊԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՓՈՆԱԶԴԻՆ-ՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆՈՒՎԵՈՑԻԼ ԴԵՍԳԵՆՏՆԵՐԻ ՀԵՏ: 2-ԲՐՈՄ-3-ԻԶՈԹԻՈՑԻԱՆԱՏՈ-, 3-ՈՒՐՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԵՎ -3-ԹԻՈՒՐՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՈՒՄԸ:

Ա. Խ. ԳՅՈՒԼՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ն. Հ. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Տ. Ա. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Յ. Ս. ՔԻՆՈՅԱՆ,  
Ա. Ն. ԵՎՍՏՐՈՊՈՎ, Զ. Գ. ԽՈՒԿՈՆՈԳՈՎԱ, Օ. Վ. ՇԱԼԱՌԻՐՈՎԱ, Ի. Վ. ԱՐԻՍՏՈՎ,  
Ե. Ռ. ՆԻԿՈՒՆ, Վ. Ե. ՅԱՂՈՐՈՎՍԿԱՅԱ և Ա. Թ. ԲԱՐԱՅԱՆ

*Ուսումնասիրված է 2,3-դիբրոմպրոպիլ խումբ պարունակող ամոնիումային աղերի փոխազդեցությունը մի շարք հուկլեոֆիլ ռեագենտների հետ: Ցույց է տրված, որ կալիումի ռոզանիդը, միզանյութը և թիոմիզանյութը բերում են ֆունկցիոնալ տեղակալված ամոնիումային աղերի առաջացմանը, այն դեպքում երբ կալիումի ֆտալիմիդը, երկրորդային և երրորդային ամինները հանգեցնում են ելային աղերի դեհիդրոբրոմացման արգասիքներին: Որոշվել է սինթեզված աղերի հակափրոուսային ակտիվությունը:*

# INVESTIGATIONS IN THE FIELD OF AMINES AND AMMONIUM COMPOUNDS

## CCXVII. THE INTERACTION OF AMMONIUM SALTS CONTAINING 2,3-DIBROMOPROPYL GROUP WITH NUCLEOPHILIC REAGENTS. SYNTHESIS AND DEFINATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS CONTAINING 2-BROMO-3-ISOTHIOCYANATO-, -3-URONIMIC AND -3-THIURONIMIC GROUP

A. KH. GYULNAZARIAN, N. H. MARGARIAN, T. A. SAHAKIAN,  
P. S. KINOYAN, A. N. YEVSTROPOV, Z. P. CHUDONOJOVA,  
O. V. SHALAUROVA, I. V. ARISTOV, Ye. R. NIOLIN,  
V. Ye. YAVOROVSKAYA and A. T. BABAYAN

The interaction of ammonium salts containing 2,3-dibromopropyl group with nucleophilic reagents has been studied. It has been shown that only potassium thiocyanate, urea and thiurea gives the products of substitution. The antiviral activity of this salts was definated.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гюльназарян А. Х., Мартirosян Г. Т., Григорян Дж. В., Аракелян Э. М., Давтян Н. М., Бабаян А. Т. — Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 3, с. 222.
2. Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Бабаян А. Т. — Арм. хим. ж., 1980, т. 33, № 9, с. 722.
3. Гюльназарян А. Х., Саакян Т. А., Евстроров А. Н., Яворовская В. Е., Бабаян А. Т. — Арм. хим. ж., 1988, т. 41, № 12, с. 752.
4. Краткая химическая энциклопедия. М., СЭ, 1964, т. 3, с. 329; 1965, т. 4, с. 688; 1967, т. 5, с. 168.
5. *Schneider D. Ch.* — Chem. Rev., 1955, v. 55, № 1, p. 181.
6. Евстроров А. Н., Яворовская В. Е., Киселева В. Н., Бабаян А. Т., Гюльназарян А. Х., Саакян Т. А., Гайдукевич А. Н., Гончаренко Ю. Л., Моисеев И. К. — Вопросы вирусологии, 1985, т. 30, № 4, с. 512.
7. Маркарян Н. О., Гюльназарян А. Х., Саакян Т. А., Евстроров А. Н. — Тезисы докладов X конференции молодых ученых «Синтез и исследование биологически активных соединений», Рига, 1989, с. 36.
8. Саакян Т. А., Гюльназарян А. Х., Маркарян Н. О., Пиносян Г. А., Бабаян А. Т., Евстроров А. Н., Яворовская В. Е. — Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 2, с. 84.
9. Краткая химическая энциклопедия. М., СЭ, 1965, т. 4, с. 687.
10. *Hellamy L. J.* — „Advances in Infrared Group Frequencies“, Methuen, London, 1964, p. 57.
11. Общая органическая химия. М., Химия, 1983, т. 4, с. 568.
12. Общая органическая химия. М., Химия, 1983, т. 5, с. 667.
13. Гюльназарян А. Х., Саакян Т. А., Маркарян Н. О., Евстроров А. Н., Грищенко Л. Н., Шалаурова О. В., Яворовская В. Е., Бабаян А. Т. — Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 4, с. 223.
14. „Pyridine and its Derivatives“. „Interscience publ. Inc.“, N. Y., 193, v. 1, p. 31
15. Беккер Г. — Введение в электронную теорию органических реакций, М., Мир, 1965, с. 1976.
16. *De Clerck E., Descamps J., Verhulst G., Wulter R. T., Jones A. S., Torrens P. F., Shugar D.* — J of Infect. Diseases, 1980, v. 141, № 5, p. 53.
17. *Howton D. R.* — J. Am. Chem. Soc., 1947, v. 69, № 10, p. 2555