

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 60, №4, 2007 Химический журнал Армении

УДК 547.724

УСПЕХИ ХИМИИ 2-БУТЕН-4-ОЛИДОВ

А.А.АВETИСЯН и Г.Г.ТОКМАДЖЯН

Ереванский государственный университет

Обобщены данные по синтезу и химическим превращениям новых производных 2-бутен-4-олидов, полученные в течение последних 10-15 лет в нашей научной группе. Приведены также данные по изучению их биологической активности.

Библ. ссылок 32.

Химия лактонов является одной из наиболее интересных и интенсивно развивающихся областей органической химии. Соединения, содержащие лактонные циклы, широко распространены в природе и многие из них обладают биологической активностью. В частности, к биологически активным производным непредельных γ -лактонов относятся аскорбиновая кислота (витамин С), пеницилловая кислота, протоканемонин, клавацин, α - и β -ангеликалактоны и т.д. Широко известен класс карденолидов (сердечных гликозидов), которые также в своем составе содержат бутенолидное кольцо. Многие производные бутенолидов используются в производстве лекарственных препаратов, душистых веществ, гербицидов, инсектицидов, регуляторов роста растений, а также в пищевой промышленности. Полимеры и сополимеры, содержащие лактонные циклы, используются для производства высококачественных синтетических волокон, пленок и покрытий.

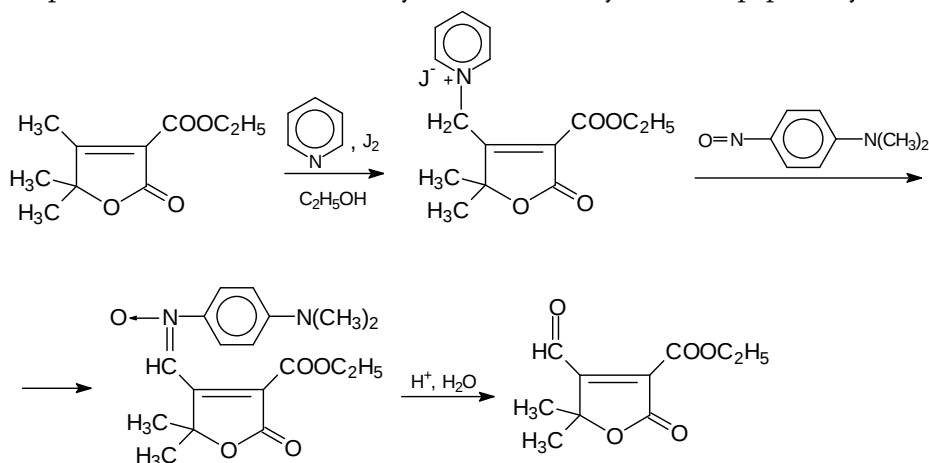
Из сказанного ясно, почему химия ненасыщенных пятичленных лактонов, а именно 2(5Н)-фуранонов (2-бутен-4-олидов), является объектом неослабевающего внимания исследователей.

В данном литературном обзоре приведены работы последних 10-15 лет кафедры органической химии Ереванского государственного университета, посвященные синтезу и химическим превращениям 2-бутен-4-олидов.

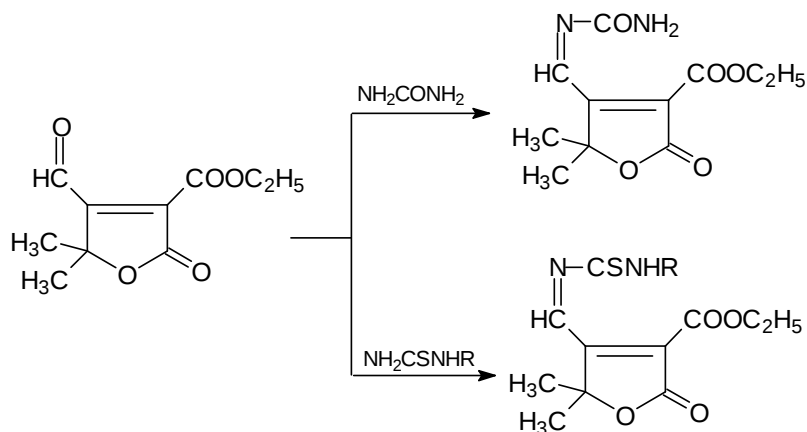
Известно, что функционально замещенные 2-бутен-4-олиды – соединения, обладающие высокой реакционной способностью вследствие наличия в молекуле таких реакционных центров, как двойная связь, функциональные группы и лактонное

кольцо. Химические превращения функционально замещенных 2-бутен-4-олидов могут протекать как с сохранением, так и с раскрытием лактонного кольца. Нами осуществлен ряд реакций, протекающих за счет функциональных групп с сохранением лактонного кольца.

Проведен синтез 2-этоксикарбонил-3-формил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида реакцией Крёнке исходя из 2-этоксикарбонил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида. В первой стадии разработанной схемы последовательных превращений на примере 2-этоксикарбонил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида осуществлена реакция Кинга, приведшая к йодпиридиновой соли, взаимодействием которой с *п*-нитрозодиметиланилином получен соответствующий 3-формилбутенолид [1].

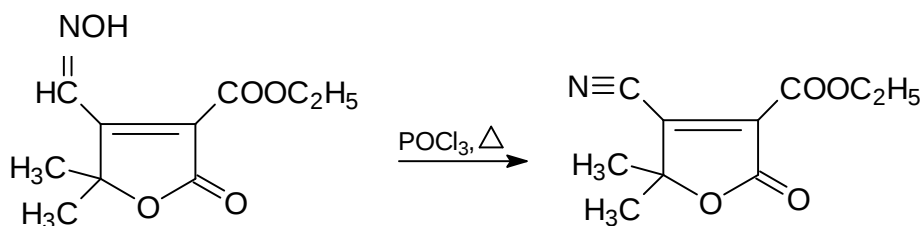


Синтезирован ряд новых производных 2-этоксикарбонил-3-формил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида взаимодействием с мочевиной, тиомочевиной и ее арилзамещенными аналогами [1].



$\text{R}=\text{H}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{O}-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$

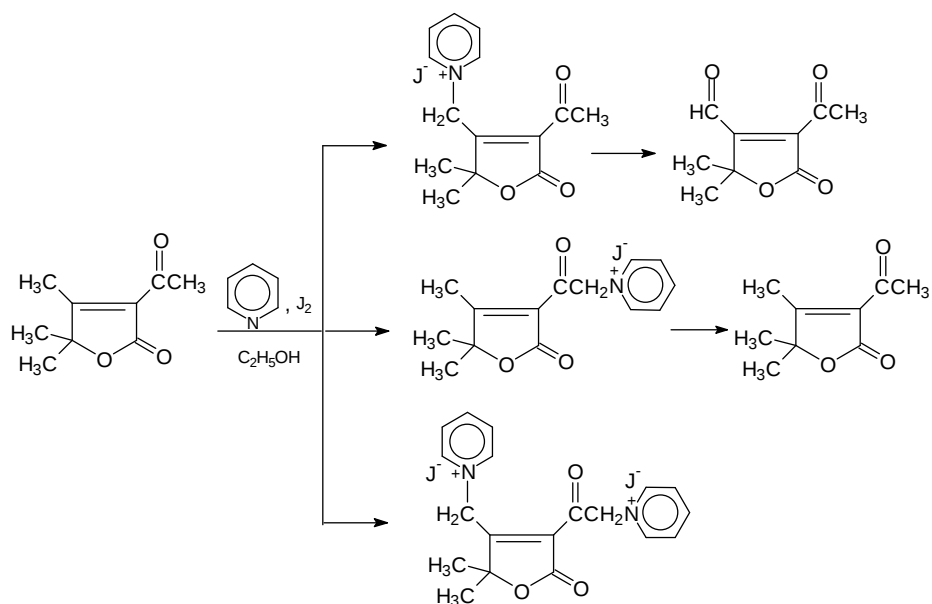
Дегидратацией оксима 2-этоксикарбонил-3-формил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида хлорокисью фосфора получено 3-нитрильное производное, что свидетельствует о его *анти*-строении [1].



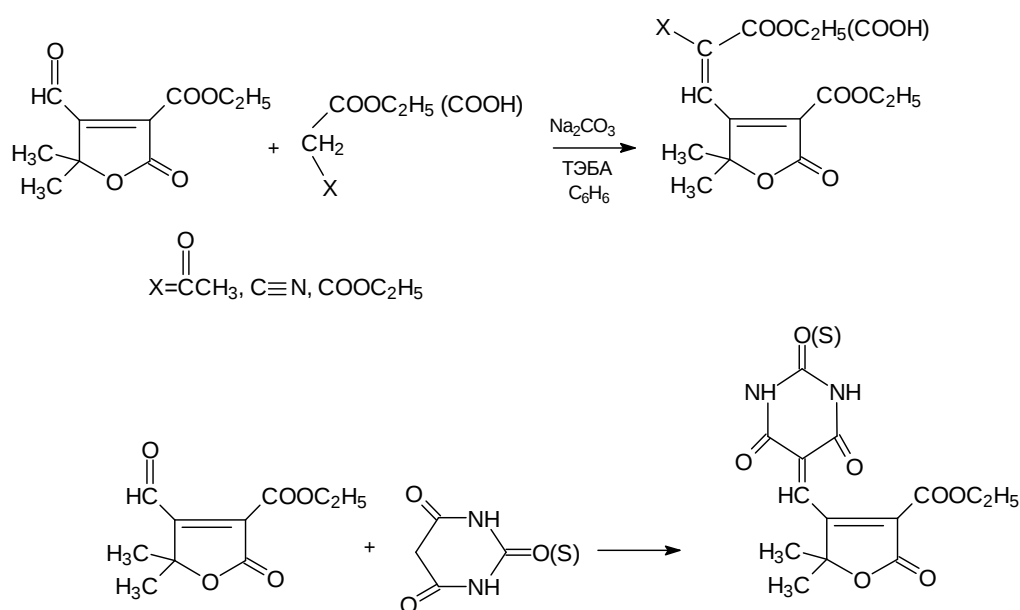
Предпочтительное образование *анти*-формы оксима подтверждено методом молекулярной механики, чем объясняется невозможность его циклизации [2].

Изучены аналитические свойства йодида 2-этоксикарбонил-3-формил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида, имеющего в нейтральной среде желтоватую окраску, в кислой – обесцвечивается, а в щелочной – оранжевую. Упомянутый бутенолид был рекомендован в качестве кислотно-основного индикатора, а также в качестве реагента для амперометрического определения катионов серебра и палладия [3].

Реакция Кинга осуществлена и с 2-ацетил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олидом. Показано, что она одновременно протекает как за счёт ацетильной, так и метильной группы при C³ атоме бутенолидного кольца. На основе синтезированных йодпиридиновых солей осуществлена реакция Крёнке. Кислотным гидролизом промежуточно образованных N-оксидов получены ранее не известные формильные производные бутенолидного ряда [4].



Осуществлён ряд химических превращений 2-этоксикарбонил-3-формил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида – взаимодействие с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, ацетоуксусным, малоновым, циануксусными эфирами, фенилуксусной, барбитуровой и тиobarбитуровой кислотами [5].



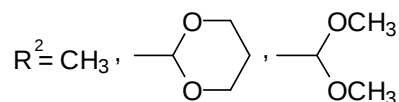
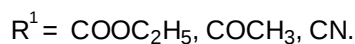
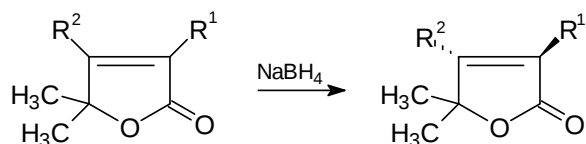
Необходимость охраны окружающей среды от загрязнения продуктами химического происхождения имеет в виду не исключение химических средств

защиты, а обеспечение высокой биологической эффективности при минимальных нормах расхода, низкого уровня токсичности для теплокровных животных и человека, отсутствия отдаленных санитарно-гигиенических последствий, низкой персистентности в природных средах. Таким образом, создание высокоэффективных, не загрязняющих окружающую среду нетоксичных средств защиты урожая и продукции животноводства служит обеспечению и поддержанию экологического баланса в природе [6, 7].

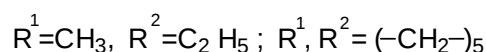
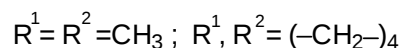
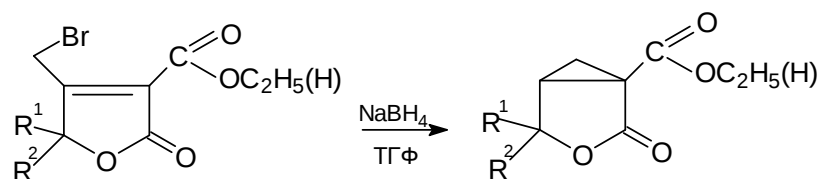
В настоящее время треть мирового производства и потребления пестицидов приходится на инсектоакарициды. Используемые препараты относятся к различным классам химических соединений, ассортимент которых постоянно совершенствуется и расширяется. В настоящее время на первом месте по ассортименту, масштабам производства и применения среди инсектицидов находятся фосфорорганические соединения. Второе место занимают инсектициды третьего поколения, к которым относятся аналоги природных пиретринов – синтетические пиретроиды. Они высокоэффективны, специфичны по воздействию, безопасны для окружающей среды, поскольку в организме теплокровных животных быстро разрушаются и выводятся из организма. Природные пиретрины являются эфирами *d-транс*-хризантемовой и *d-транс*-пиретровой кислот. Синтез пиретроидных препаратов осуществляется в три этапа: синтез кислотной компоненты, спиртовой компоненты и их сочетание. Основная трудность состоит в синтезе кислотной компоненты. Нам удалось осуществить такой синтез в ходе поиска условий восстановления боргидридом натрия различных функционально замещенных в положении 2 лактонного кольца 2-бутен-4-олидов.

Известно, что при восстановлении циклических α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, помимо вопросов региоселективности, возникает вопрос стереоселективности реакции.

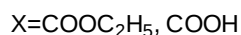
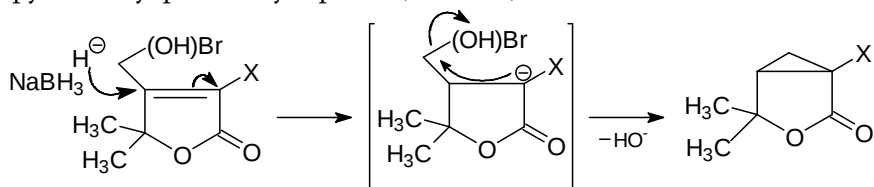
Нами показано, что 2-этоксикарбонил-, 2-ацетил-, 2-цианозамещенные 2-бутен-4-олиды, а также некоторые их производные могут быть регио- и стереоспецифично восстановлены до соответствующих бутанолидов боргидридом натрия в безводном тетрагидрофуране (пиридин, диглим) [8].



Однако при восстановлении 2-этоксикарбонил-3-бромметил(оксиметил)-4,4-диалкил(циклоалкил)2-бутен-4-олидов, содержащих в положении 3 бром(окси)метильную группировку, были выделены бициклические лактоны, содержащие циклопропановое кольцо [8].



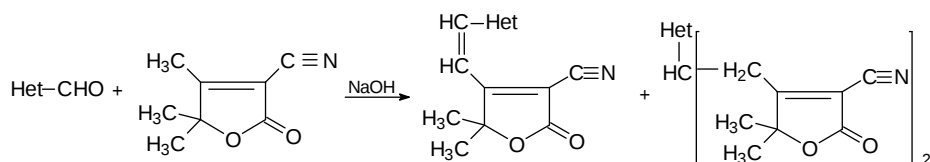
По-видимому, первичная атака гидрид-иона по β -углеродному атому лактонного кольца приводит к промежуточному образованию карбаниона, который стабилизируется внутримолекулярной циклизацией по схеме:



Вышеуказанная реакция была запатентована как эффективный метод синтеза бициклических лактонов, содержащих циклопропановое кольцо [9]. Важность осуществленного синтеза состоит в том, что полученные системы, содержащие циклопропановое кольцо, при размыкании бутанолидного цикла могут привести к производным хризантемовой и пиретровой кислот, являющихся основой природных пиретринов, а также их синтетических аналогов – пиретроидов.

Изучена реакция гетероциклических альдегидов с 3-циано-4,5,5-триметил-2(5Н)-фураноном [10].

Установлено, что пиридинальдегиды, наряду с продуктами кротоновой конденсации, независимо от соотношения реагентов образуют также соединения типа аддуктов Михаэля, в то время как фурфурол в аналогичных условиях приводит только к продуктам кротоновой конденсации.

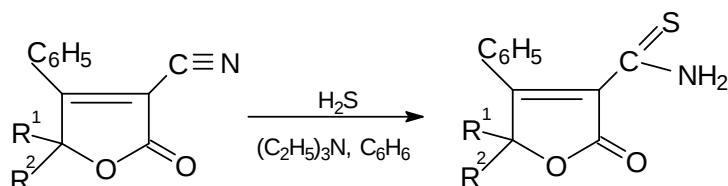


Het = 2-фурил-, 2-пиридил-, 3-пиридил-, 4-пиридил-

Выявлено антиаритмическое, сосудорасширяющее [11], кардиотоническое [12] и кардиоваскулярное [13] действие синтезированных соединений.

Известно, что тиоамиды находят широкое применение в сельском хозяйстве и в качестве селективных адсорбентов [14].

Реакцией 3-циано-4-фенил-2-бутен-4-олида с сероводородом нами получены 3-тиоамидо-4-фенил-2-бутен-4-олиды [15].

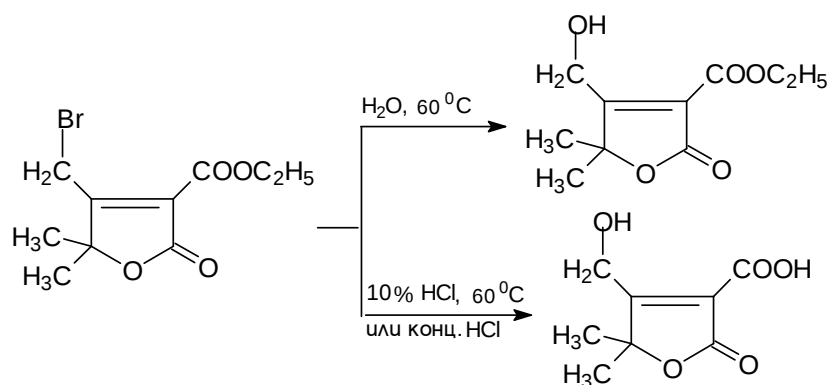


Известно, что многие производные ненасыщенных γ -лактонов обладают ярко выраженной антибактериальной активностью. Так, широко известный витамин С (аскорбиновая кислота), содержащийся в свежих овощах, фруктах, ягодах, иглах хвои, плодах шиповника и др., обладает широким спектром биологического действия, особенно антибактериальным [16].

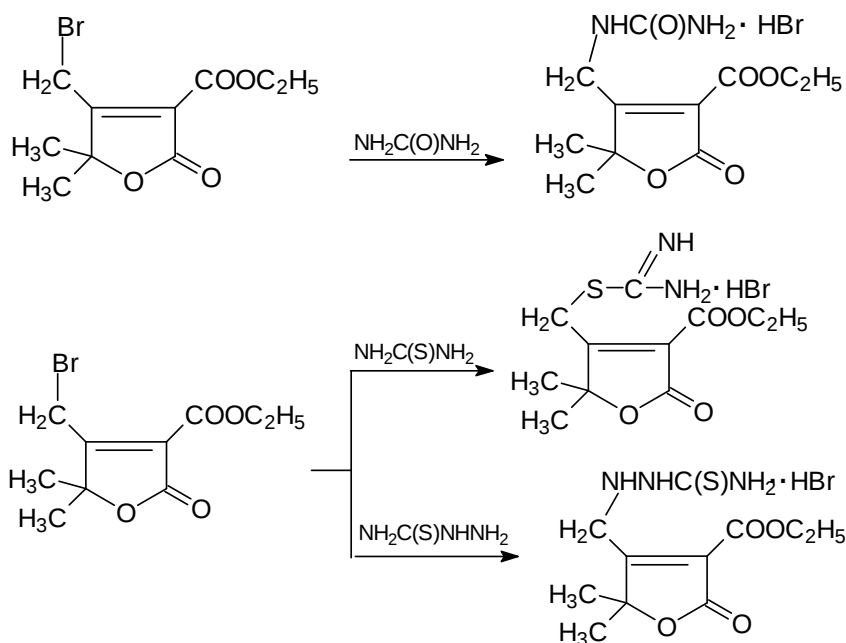
Антибактериальная активность непредельных γ -лактонов объясняется их способностью легко реагировать с бактериальными белками, а также с некоторыми ферментами, содержащими сульфгидрильные группы и имеющими большое значение для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов [17-19]. Предполагается, что бактерицидное действие бутенолидов связано со способностью двойной связи лактона присоединять SH-группы, присутствующие в бактериальных белках, тормозя процессы, связанные с развитием бактерий.

С целью поиска новых антибактериальных производных непредельных γ -лактонов были осуществлены гидролиз 2-этоксикарбонил-3-бромметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида, его взаимодействие с мочевиной, тиомочевиной, семикарбазидом, а также с гидразин-гидратом [20].

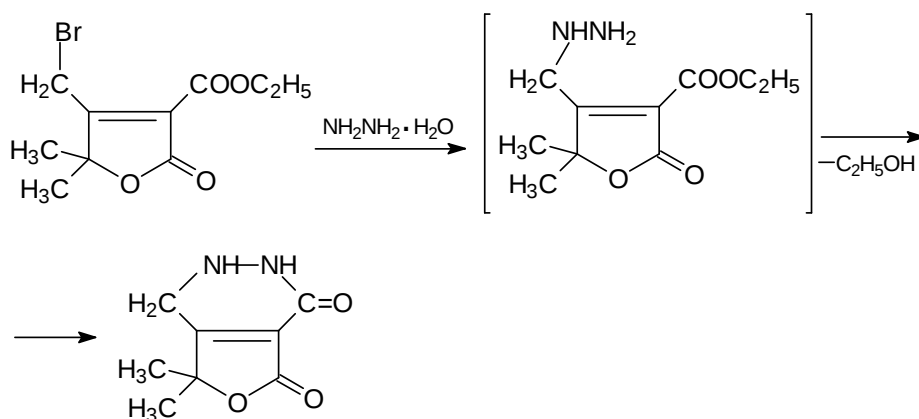
Показано, что взаимодействие с водой нагреванием при 60 °С приводит к 2-этоксикарбонил-3-оксиметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олиду с 80% выходом. Гидролиз этоксикарбонильной группы одновременно с бромметильной удалось осуществить 10% соляной кислотой при нагревании (60°C) или же концентрированной соляной кислотой при комнатной температуре.



Реакциями с мочевиной, тиомочевинной, семикарбазидом получены соответствующие продукты нуклеофильного замещения [20].

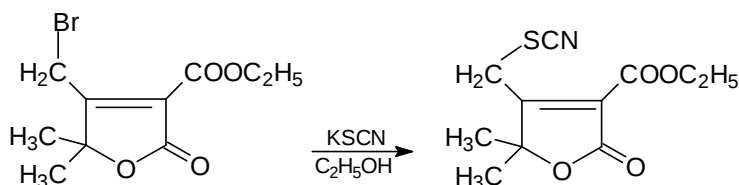


При взаимодействии 2-этоксикарбонил-3-бромметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида с гидразингидратом замещение сопровождается замыканием в 6,7-диоксо-4,4-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидрофуоро[3,4-с]пиридазин [20].



Системы, содержащие атомы азота и серы, входят в состав биологически активных соединений и лекарственных средств [21]. Известно также, что взаимодействие тиоцианатов с мочевиной (тиомочевиной), семикарбазидом (тиосемикарбазидом) может привести к образованию оксазольных и тиазольных гетероциклов [22].

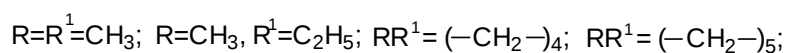
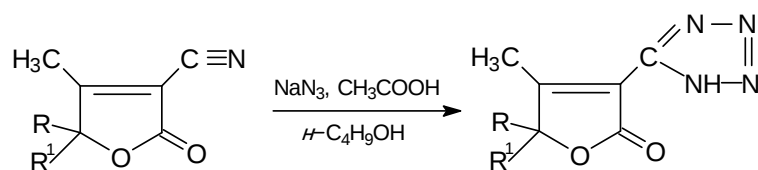
С целью последующего перехода к таким гетероциклам, сочетающимся с ненасыщенным γ -лактонным кольцом, изучено взаимодействие 2-этоксикарбонил-3-бромметил-4,4-диметил-2-бутен-4-олида с роданидом калия, приведшее к 2-этоксикарбонил-3-тиоциано-метил-4,4-диметил-2-бутен-4-олиду [20].



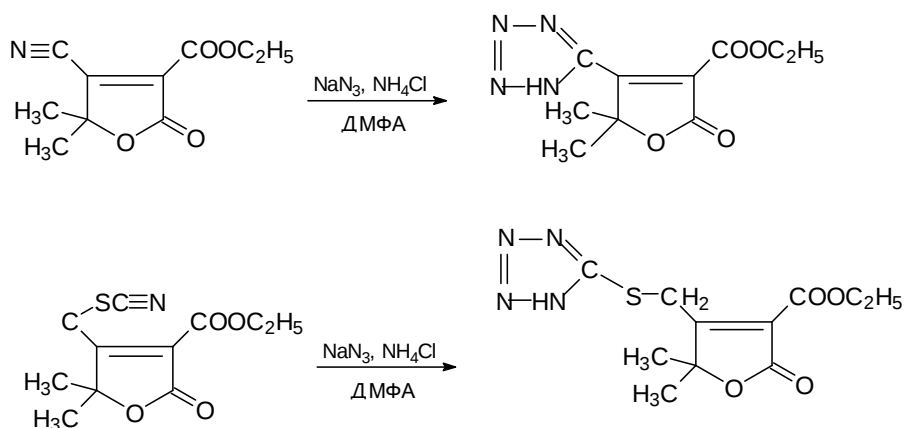
Как показали проведенные исследования, 2-этоксикарбонил(карбокситетразол)-3-оксиметил-, 2-этоксикарбонил-3-цианометил-4,4-диметил-2-бутен-4-олиды активнее таких широко известных сульфаниламидных препаратов, как норсульфазол и сульфадимезин, что закреплено патентом РА [23].

Ярко выраженной биологической активностью обладают также производные тетразолов [24, 25].

С этой точки зрения представляет большой интерес синтез соединений, сочетающих бутенолидное и тетразольное кольца. Для синтеза подобных структур был выбран путь построения тетразольного кольца взаимодействием цианозамещенных производных бутенолидов с азотистоводородной кислотой. Показано, что реакция 2-циано-3-метил-4,4-диалкил-2-бутен-4-олидов с азидом натрия успешно протекает в присутствии ледяной уксусной кислоты [26].

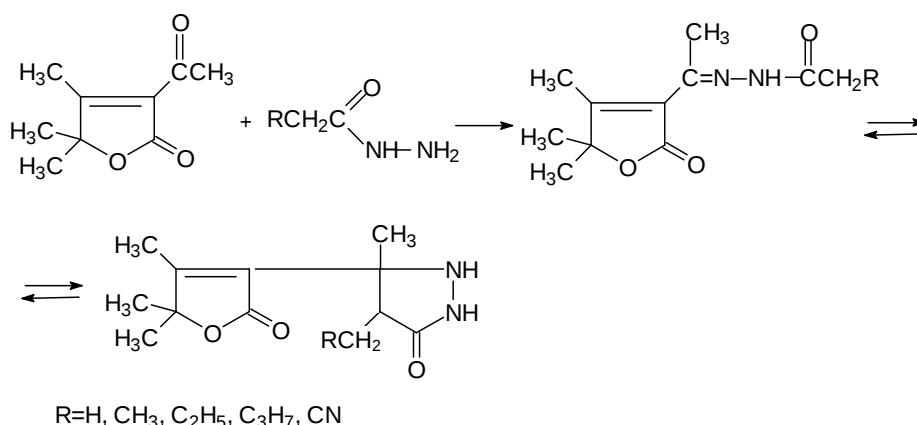


Синтез тетразольных производных на основе 2-этоксикарбонил-3-циано(тиоцианометил)-4,4-диметил-2-бутен-4-олидов удалось осуществить их взаимодействием с азидом аммония, в том числе получаемым *in situ* из азидата натрия и хлорида аммония нагреванием в ДМФА [26].



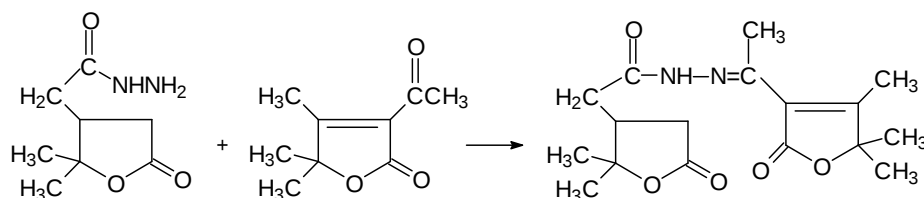
Было выяснено, что полученные соединения перспективны для поиска новых низкотоксичных препаратов с радиозащитной активностью, а одно из них – 2-(5-тетразолил)-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олид, обладает ярко выраженными радиопротекторными свойствами.

Исследовано взаимодействие 2-ацетил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида с гидразидами циануксусной и ряда алифатических карбоновых кислот с целью выявления возможности кольчато-цепной таутомерии в этих системах [27]. Установлено, что синтезированные производные 2-ацетил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида могут существовать лишь в линейной форме, а продукт взаимодействия с гидразидом циануксусной кислоты в условиях снятия масс-спектра выступает в циклической пиразолидоновой форме.

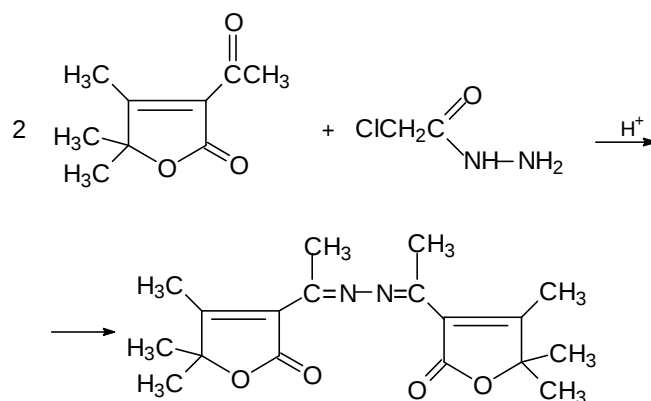


Соединения с $\text{R}=\text{H}$ и $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_7$ прошли испытания на биологическую активность на кафедре генетики биологического факультета ЕГУ. Изучалось их воздействие на прорастание и динамику роста семян овса. Проведенные опыты показали, что оба препарата проявляют биоактивность по отношению к семенам овса сорта «Арарат-7». Показано, что растворы вышеуказанных соединений по всем показателям превосходят данные контрольного опыта (всхожесть семян и динамика роста). Сравнительно высокие показатели получены при использовании растворов соединения с $\text{R}=\text{C}_3\text{H}_7$ всех взятых концентраций (0,1; 0,01; 0,001%). Что касается соединения с $\text{R}=\text{H}$, то сравнительно высокие показатели получены лишь при применении раствора сравнительно высокой концентрации (0,1%) [27].

Осуществлен синтез алкилиденгидразидов, содержащих насыщенный и ненасыщенный (-лактонные циклы взаимодействием гидразида 5,5-диметил-2-оксотетрагидро-фуран-4-илуксусной кислоты с 2-ацетил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олидом [28].



В ходе изучения взаимодействия гидразида хлоруксусной кислоты с рядом альдегидов и кетонов из 2-ацетил-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида был получен кетазин следующего строения [29]:



В последнее время химиотерапия опухолей достигла значительных успехов. В настоящее время имеется необходимость синтеза различных противоопухолевых препаратов, избирательно действующих на определенные виды опухолей. С этой точки зрения перспективен поиск новых противоопухолевых средств также среди производных ненасыщенных пятичленных лактонов, многие представители которых обладают определенным канцеростатическим и канцеролитическим действием.

Ранее при изучении противоопухолевой активности 2-циано-, 2-этоксикарбонил-, 2-ацето-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олидов был применен метод измерения окислительно-восстановительного потенциала крови мышей, зараженных асцитной карциномой Эрлиха на фоне известного канцеролитика – сарколизина, т.к. известно, что при развитии опухолей происходят характерные изменения окислительно-восстановительного потенциала и динамики гемолиза крови [30].

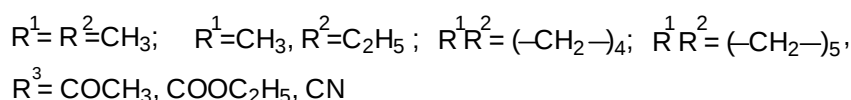
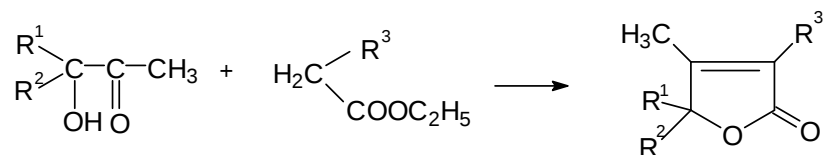
Испытания показали, что все три вещества, особенно 2-циано-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олид, обладают канцеролитическим эффектом [30].

Имея столь обнадеживающие данные о противоопухолевой активности указанного лактона, была изучена регуляция процессов распада фосфатидов-глицеридов под действием 2-циано-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида при саркоме-45 и получены данные о его регулирующей роли в коррекции важнейших звеньев обмена липидов биомембран при указанной патологии [31]. Полученные данные позволяют заключить, что вышеуказанный лактон характеризуется определенным мембраностабилизирующим свойством в плане регуляции нарушенных метаболических процессов при саркоме-45.

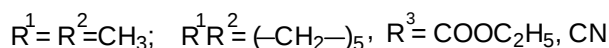
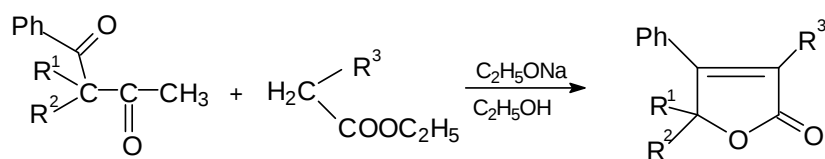
За последние годы проводились также работы по разработке и усовершенствованию способов синтеза 2-бутен-4-олидов. Разработан высокоэффективный технологичный метод синтеза 2-функционально замещенных 2-бутен-4-олидов, основанный на взаимодействии эквимольных количеств диметилацетилкарбинола и соответствующих эфиров в условиях межфазного катализа в системе жидкость–твёрдая фаза. В качестве межфазного катализатора

использовался катамин АБ, в качестве твердой фазы – поташ. Найдены оптимальные условия реакции, что позволило повысить выходы целевых лактонов до 82-90% [8].

Предельной простотой отличается методика синтеза непредельных γ -лактонов взаимодействием третичных α -кетоспиртов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, в присутствии метилата натрия в среде абсолютного метанола при комнатной температуре [32].



Синтезированы новые непредельные (-лактоны с фенильным заместителем в положении 3 лактонного кольца [15] с использованием в качестве исходных γ -кетоспиртов 2-гидрокси-2-метилпропиофенона и 1-гидроксициклогексилфенилкетона. Взаимодействием указанных третичных кетоспиртов с циануксусным и малоновым эфирами в условиях основного катализа получены соответствующие 3-этоксикарбонил(циано)-4-фенил-2-бутен-4-олиды с 70-80% выходами.



Синтезированные 2-этоксикарбонил(циано)-3-фенил-2-бутен-4-олиды представляют как самостоятельный интерес, так и могут быть использованы в синтезе новых производных с потенциальными ценными свойствами [10].

2-ԲՈՒՏԵՆ-4-ՕԼԻԴՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱՅԻ ՆՎԱՃՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Գ. Գ. ԹՈՔՄԱԶՅԱՆ

Լակտոնների քիմիան հանդիսանում է օրգանական քիմիայի առավել հետաքրքիր և արագ զարգացող բնագավառներից մեկը: Լակտոնային օղակ պարունակող միացությունները լայնորեն տարածված են բնության մեջ և դրանցից շատերը օժտված են կենսաբանական ակտիվությամբ: Հոդվածում ի մի են բերված տվյալներ 2-բուտեն-4-օլիդների սինթեզի և քիմիական փոխարկումների

վերաբերյալ, որոնք ստացվել են հեղինակի ղեկավարած գիտական խմբում վերջին 10-15 տարիների ընթացքում: Քննարկված են ռեակցիաներ, որոնք ընթանում են լակտոնային օդակի կրկնակի կապի, ինչպես նաև օդակի 2 կամ 3 դիրքերում գտնվող ֆունկցիոնալ խմբերի հաշվին: Բերված են նաև տվյալներ γ -լակտոնային շարքի ստացված նոր ածանցյալների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրման վերաբերյալ:

ACHIEVEMENT OF CHEMISTRY OF 2-BUTENE-4-OLIDES

A.A. AVETISSYAN and G.G. TOKMAJYAN

The chemistry of lactones is one of the most interesting and intensively developing areas of organic chemistry. The compounds containing lactone cycles, are widely distributed in a nature and many from them have biological activity. In this article the data on synthesis and chemical transformations of 2-butene-4-olides are submitted which are received by scientific group headed by the author during last 10 –15 years. The reactions proceeding are discussed at the expense of double bond of a lactone ring and also at the expense of the functional substitutions in a rule 2 and 3 in a ring. The data on study of biological activity new derivatives of γ -lactone are submitted also.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Давтян А.Б., Аветисян И.Г.* // Арм .хим. ж., 1991, т. 44, с. 871.
- [2] *Мхитарян А.В., Токмаджян Г.Г., Аветисян А.А.* // Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №1-2, с.138.
- [3] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Шапошникова Г.Н., Давтян А.Б.* // Арм .хим. ж., 1993, т. 46, №3-4, с.215.
- [4] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Давтян А.Б.* // Хим. ж. Армении, 1996, т. 49, №1-3, с.59.
- [5] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Давтян А.Б.* // Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №1-2, с. 89.
- [6] *Хусид А.Х., Нефедов О.М.* // ЖВХО, 1988, т. 33, №6, с. 653.
- [7] *Промоненков В.К., Короткова О.А.* // ЖВХО, 1978, т. 23, №2, с.170.
- [8] *Аветисян А.А., Маргарян А.Х., Пириджанян Р.А., Токмаджян Г.Г.* // В кн. Конвенционный потенциал Армении и программы МНТЦ. Тезисы Международного семинара МНТЦ, Ереван, 2000, с. 309.
- [9] *Ավետիսյան Ա.Ա., Մարգարյան Ա.Խ., Թորմաջյան Գ.Գ., Փրիդջանյան Ռ.Ս.* ՀՀ արտոնագիր 1125, պաշտոնական տեղեկագիր, №2 (2002):
- [10] *Янсоне Д., Лейте Л., Флейшер М., Пшпелис Ю., Мажейка И., Лукевиц Э., Меликян Г., Аветисян А.* // ХГС, 1998, №3, с. 298.
- [11] *Leite L., Jansone D., Veveris M., Girule H., Popelis Y., Melikyan G., Avetisyan A., Lucevics E.* // Eur. J. Med. Chim, 1999, v.34, p. 859.
- [12] *Veveris M., Jansone D., Leitis L., Shimanska M., Aknazaryan A., Melikyan G., Ave-tisyan A.* XIIth Intern.symp.on medicinal chemistry: Abstr., Basel, Switzerland, sept., 13-17, 1992, p. 327.

- [13] *Veveris M., Leitis L., Jansone D., Girule H., Shimanska M., Vecmane S., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A.* Abstr. Of the Meet, of Est., Latv. F Lith. pharmacologists, Vilnius, Oct. 16 th 1992-Vilnius: Vilnius Univ. Press, 1992, p.99.
- [14] *Зильберман Е.И.* Реакции нитрилов. М., Химия, 1972.
- [15] *Меликян Г.С., Пироян А.О., Аветисян А.А.* // Ученые записки ЕГУ, 2003, т. 2, с.147.
- [16] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.* // Хим. Ж. Армении, 1993, т. 46, №3-4, с. 219.
- [17] *Cavalitto Ch.J., Haskal T.H.* // J.Am.Chem.Soc., 1945, v.67, p.1991.
- [18] *Cavalitto Ch.J., Fruehauf D.M., Bailey J.H.* // J.Am.Chem.Soc., 1948, v. 70, p. 3724.
- [19] *Evans W.Ch., Smith B.S.W., Linstead R.P.* // Nature, 1951, v.168, p.772.
- [20] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.* // Учёные записки ЕГУ, 2003, т.1, с. 80.
- [21] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая Волна, 2005.
- [22] *Шукуров С.Ш., Куканов М.А., Бобагарибов Б.М., Сабиров С.С.* // ХГС, 1994, №.1, с.138.
- [23] *Ավետիսյան Ա.Ա., Թորմազյան Գ.Գ., Կարապետյան Լ.Վ., Պարոնիկյան Ռ., Ստեփանյան Հ.Ս., Ղարիբջանյան Բ.Տ.* ՀՀ արտոնագիր 2008, պաշտոնական տեղեկագիր, №3 (2007):
- [24] *Колдобекий Г.И., Островский В.А., Поплавский В.С.* // ХГС, 1981, №10, с.1299.
- [25] *Баскаков Ю.А.* // ЖВХО, 1978, т. 23, с.149.
- [26] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В.* // Учёные записки ЕГУ, 2003, т.1, с. 76.
- [27] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В., Согомонян С.А.* // Хим.ж. Армении, 2002, т. 55, №4, с. 78.
- [28] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В.* // ХГС, 2005, №7, с.991.
- [29] *Карапетян Л.В.* // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №4, с. 71.
- [30] *Гопян С.А., Карагулян Э.А.* // Учёные записки ЕГУ, 1975, №1, с. 104.
- [31] *Казарян П.А., Галоян Г.М., Аветисян А.А., Казарян А.П., Мурадян Р.Е.* // Вестник МАНЕБ, 2006, т. 11, №8, с.261.
- [32] *Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г., Карапетян Л.В., Балаян Л.В.* // Учёные записки ЕГУ, 2005, №1, с. 84.