



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ
ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ
CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ

ՆԱՏՈՐ 74 TOM

1-2

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ
«ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՆՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ИЗДАТЕЛЬСТВО "ГИТУТЮН" НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА
ИЗДАТЕЛЬСТВО "ГИТУТЮН" НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА

Գլխավոր խմբագիր՝
Գլխավոր խմբագրի խորհրդարու՝
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

Պատրասխանարու քարտուղար՝

**Սաղյան Ա.Ս.
Մանթաշյան Ա.Ն.
Խառնարյան Ս.Լ.
Նովակիմյան Մ.Ժ.
Սահակյան Ս.Ս.**

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԳԻԱ

Արսենյան Ս.Դ. (պատրասխանարու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Ն. (պատրասխանարու խմբագիր), Խաչատրյան Ն.Գ., Ղոչիկյան Ս.Վ., Տոնոյան Ա.Ն. (պատրասխանարու խմբագիր), Փանոսյան Ն.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Նարույնյունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալեն Վ.Ի. (ՌԴ), Քեհեյան Ե. (Իտալիա):

Главный редактор
Консультант главного редактора
Заместители главного редактора

Ответственный секретарь

**Сагян А.С.
Манташян А.А.
Овакимян М.Ж.
Харатян С.Л.
Саакян С.С.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арсентьев С.Д. (ответственный редактор), Данагулян Г.Г. (ответственный редактор), Кочикян Т.В., Паносян Г.А., Тоноян А.О. (ответственный редактор), Хачатрян А.Г., Арутюнов В.С. (Россия), Белов Г.П. (Россия), Геворгян В.Н. (США), Дуров В.А. (Россия), Кегеян Е. (Италия), Малеев В.И. (Россия).

Editor-in-chief
Editor-in-chief Consultant
Deputy Editors

Responsible Secretary

**Saghyan A.S.
Mantashyan A.A.
Kharatyan S.L.
Hovakimyan M.Zh.
Sahakyan S.S.**

EDITORIAL BOARD

Arsentev S.D. (executive editor), Ghochikyan T.V., Danagulyan G.G. (executive editor), Khachatryan H.G., Panosyan H.A., Tonoyan A.H. (executive editor), Belov G.P. (Russia), Gevorgyan V.N. (USA), Durov V.A. (Russia), Harutyunov V.S. (Russia), Keheyan Ye. (Italy), Maleev V.I. (Russia).

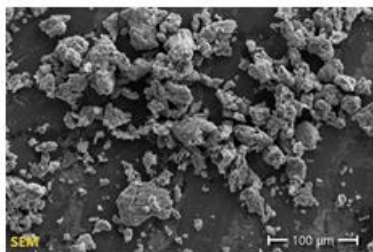
*"Химический журнал Армении" реферируется
в "Chemical Abstracts" (США) и РЖХим (Россия).*

<http://chemjournal.sci.am>

www.flib.sci.am

Processing of copper (I) oxide waste into powders of copper and copper-nickel alloys by SCS method

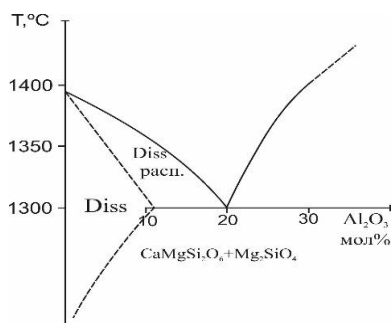
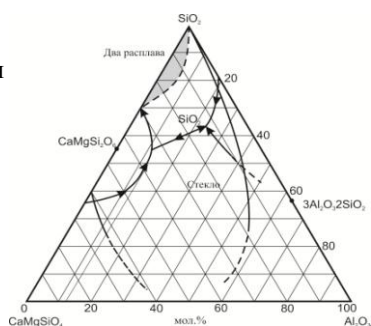
H. A. Mahmoudi
V.V. Vardapetyan
L. S. Abovyan



Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 9

Синтез биоактивных стеклокристаллических материалов в системе $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$

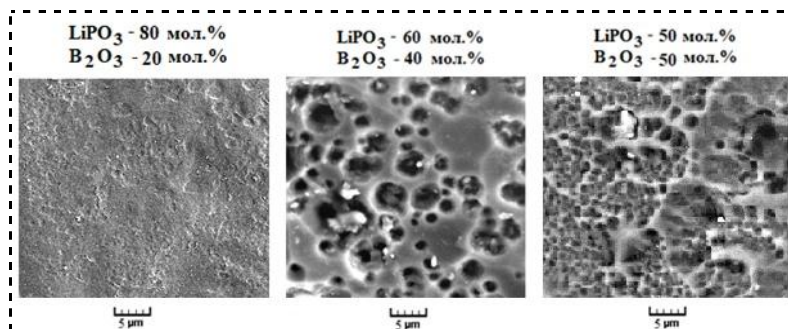
М.Р. Оганесян
Н.Б. Князян



Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 25

Ликвационные процессы в стёклах системы $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$

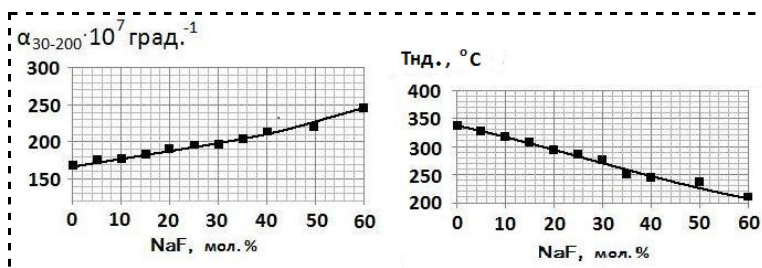
А.А Зангинян
М.А. Погосян



Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 35

Исследование стеклообразования и некоторых свойств стёкол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$

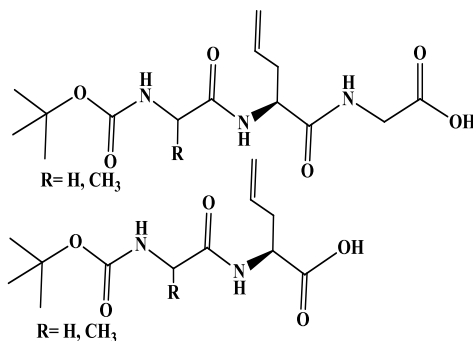
А.А. Зангинян



Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 40

Study of peptides bioactivity synthesized on the basis of (S)- α -allylglycine non-protein amino acid

T.H. Sargsyan
A.M. Hovhannisyan
A.S. Sargsyan
G.F. Mkrtchyan



suppress the
growth of «Gram-
» bacteria

N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allyl-Gly-Gly

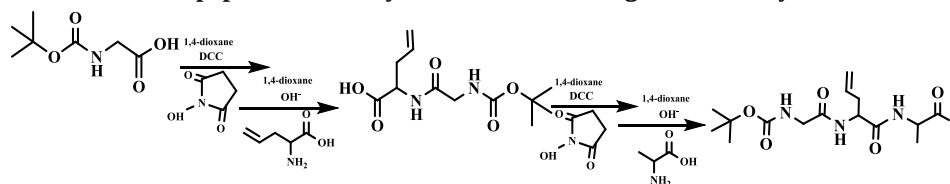
N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allylGly-(S)-Ala

N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allyl-Gly

N-tert-butyloxycarbonylglycyl-(S)- α -allylglycylglycine
is an inhibitor of the branched-chain amino acid aminotransferases.

Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 48

Targeted synthesis of *n*-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine tripeptide and study of its effect on collagenase activity

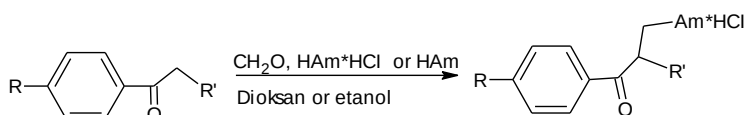


T.H. Sargsyan
S.M. Jamgaryan
E.A. Gyulumyan
A.S. Sargsyan
H.I. Hakobyan
Z.Z. Mardiyani

Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 58

Synthesis and anti-inflammatory activity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones – Mannich bases

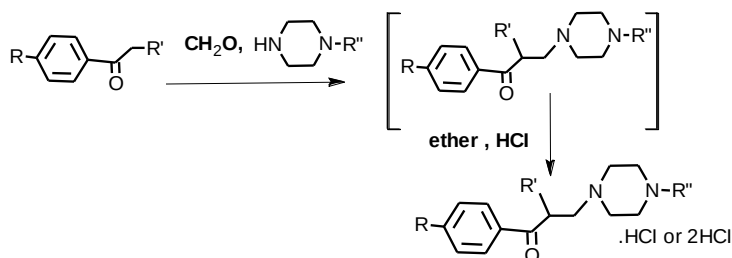
A.U. Isakhanyan
R.E. Muradyan
A.E. Tumadzhyan
N.Z. Hakobyan
Z.A. Hovasyan
R.P. Mkhitarian
H.A. Panosyan



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 66

Synthesis and study of antioxidant activity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones

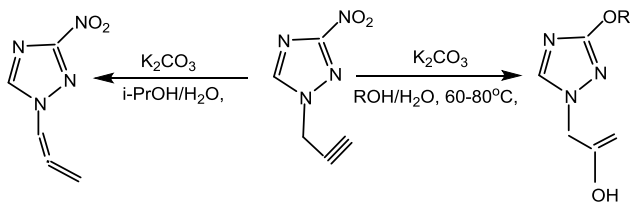
A.U. Isakhanyan
L.A. Vardevanyan
N.Z. Hakobyan
Z.A. Hovasyan
R.P. Mkhitarian
H.A. Panosyan



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 74

The behavior of 1-propargyl-3-nitro-1H-1,2,4-triazole in alcoholic potassium hydroxide and aqueous-alcoholic potash solutions

L.A. Bichakhchyan
A.G. Hasratyan
A.G. Shakhatuni
G.G. Danagulyan
H.S. Attaryan

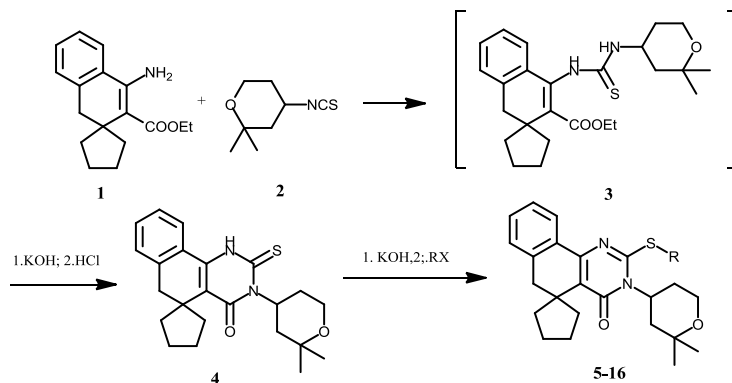


R= Me , ET , n-Pr

Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 82

Синтез и превращения 3-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-она

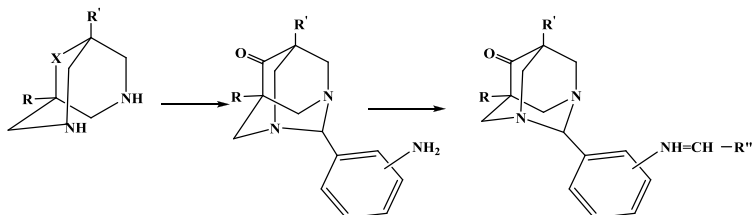
А.И. Маркосян
С.А. Габриелян
С.С. Мамян
Х.С. Акопян
Р.С. Сукасян



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 87

Синтез-5,7-диалкил-2-аминофенил -1,3-диазаадамантов и азометинов на их основе

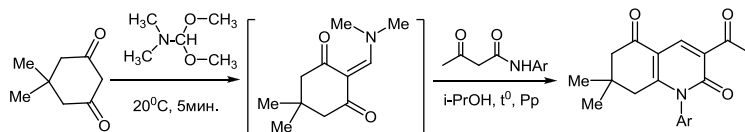
А.Д. Арутюнян
К.А. Геворкян
М.В. Галстян
С.Л. Кочаров



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 101

Синтез 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1*H*, 6*H*)-дионов

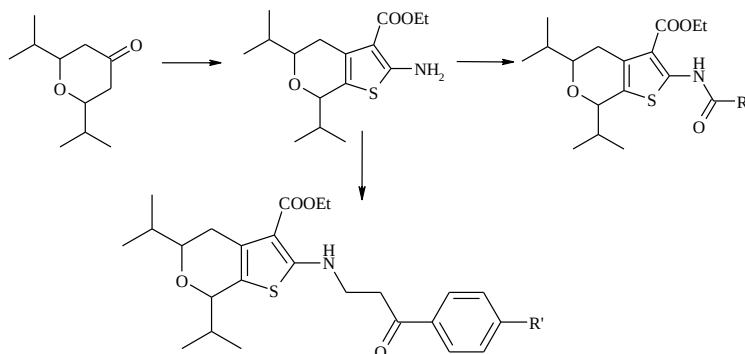
А.А. Саргсян
 А.Х. Хачатрян
 А.Э. Бадасян
 К.А. Авагян
 А.Г. Манукян
 Г.А. Паносян
 А.Г. Айвазян
 М.С. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 113

Синтез и биологическая активность продуктов ацилирования и алкилирования этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пиран-3-карбоксилата

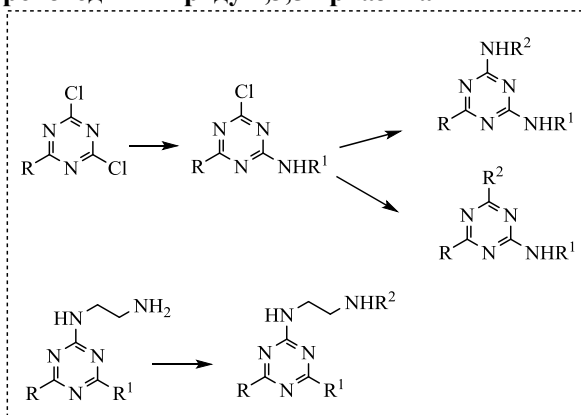
Н.З. Акопян
 Н.С. Арутюнян
 З.А. Овасян
 Г.А. Паносян
 Р.Е. Мурадян
 А.Е. Тумаджян
 Г.А. Геворгян



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 122

Синтез новых производных в ряду 1,3,5-триазина

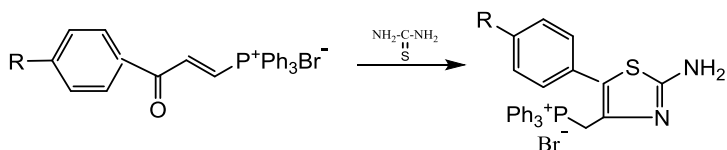
А.П.Енгоян
В.А.Пивазян
Э.А.Казарян
Ж.А.Азарян



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 131

Исследование реакций (Е)- (3-арил-3-оксипроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромидов с производными тиомочевины

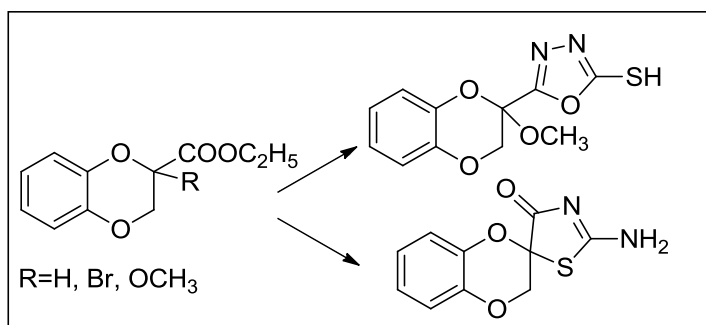
Р.Дж. Хачикян
З.Г. Овакимян
Э.О. Карамян
А.А. Балян
Г.А. Паносян



Хим. ж. Армении, 2021, т. 74, №1-2, с. 154

Синтез некоторых новых 2,2-дизамещенных производных 1,4-бензодиоксана

А.С. Авакян
С.О. Вартамян
А.Б. Саргсян
А.А. Агекян



Хим. ж. Армении, 2020, т. 74, №1-2, с. 161

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 536.46:546.56:546.74

PROCESSING OF COPPER (I) OXIDE WASTE INTO POWDERS OF COPPER AND COPPER-NICKEL ALLOYS BY SCS METHOD

H. A. MAHMOUDI^{1,3}, V. V. VARDAPETYAN¹ and L. S. ABOVYAN^{*2}

¹Yerevan State University

A. Manukyan str., 1, Yerevan, AM-0025, Armenia

²A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA,

P. Sevak str., 5/2, Yerevan, 0014, Armenia

³National Iranian Copper Industries Company (NICICO), Kerman, Iran

E-mail: larisa@ichph.sci.am

The possibility of obtaining copper and copper-nickel alloys powders of various compositions by the solution combustion synthesis (SCS) method using copper (I) oxide waste was studied. To achieve complete reduction of metals, combustion laws in the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{-NH}_4\text{NO}_3$ and $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\text{-Ni}(\text{NO}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{-NH}_4\text{NO}_3$ systems were investigated at various fuel-to-oxidizer ratio and for different ratios of metal nitrates and ammonium nitrate in the initial mixture. It has been established that powdered copper and copper-nickel alloys of various composition can be obtained by solution combustion synthesis method with using copper (I) oxide waste. Optimum conditions for obtaining powdered copper and copper-nickel alloys with 2/1 and 1/1 ratios have been determined. Under optimal conditions, powders of copper, 2Cu-Ni and Cu-Ni alloys with particle size less than 20 microns were obtained.

Figs. 10, tables 2, references 18.

1. Introduction

In the wiring industry at production of copper wires and cables about 0.6-0.7 wt.% of copper is converted into the waste representing mainly copper (I) oxide [1]. Therewith, on all stages of rolling for decreasing the friction forces of moving details, as well as preventing deep oxidation of the metal, hydrocarbon based mineral oils are used as lubricants. Utilization of such wastes requires reliable methods for their reprocessing back into copper [2,3]. One of the ways for utilization of the oily copper wastes is to remove the oil with a suitable organic solvent and then reduce the oil-free waste to

metallic copper and copper-based alloys. For this purpose, one can use both the traditional furnace methods using carbon or hydrogen as a reducing agent [4-6] and the method of self-propagating high-temperature synthesis (SHS) [7,8] using a combined reducer, e.g. polystyrene [9-11].

In the work [12] copper (I) oxide waste reduction was studied after preliminary removing the oil. It was shown that complete reduction of copper from copper (I) oxide waste in the combustion mode is possible by using the polystyrene (PS)+ammonium nitrate (Nt) mixture as a high caloric additive. Recently complete reduction of copper from the oily copper waste in the combustion mode was performed without preliminary cleaning stage, adding only Nt to the initial mixture [13]. It was supposed that due to its hydrocarbonic nature, the oil can serve as a combined reducer instead of polystyrene for reduction of copper oxide [13].

Another way for utilization of the oil-free copper waste is to convert it to copper nitrate and then reduce the copper nitrate to metallic copper by the solution combustion synthesis (SCS) method [14]. The latter is a specific variety of a more general SHS method [8] and employs exothermic self-propagating reactions in reactive solutions or gels for the preparation of nanoscale oxides, sulfides, nitrides, metals and alloys [14-17].

The reactants in these processes mainly are metal nitrates (oxidizers) and organic compounds (fuels) [14]. The fuel should have a relatively low decomposition temperature ($<600\text{K}$) and high solubility in water. Some fuels can form complexes with metal ions, thus increasing the solubility of the reactants in the solvent. The molecular-level mixing of the multiple metal nitrates ensures the preparation of complex oxides and/or metal alloys with high uniformity for the constituents.

Duration of the SCS process is in the order of minutes, and the maximum temperature could be as high as 2000 K. Solid products of the SCS reactions exhibit porous morphology due to the release of a large volume of gases. The microstructure of the materials depends on the characteristics of the solution before the reaction initiation [14]. In most cases, the products consist of isotropic near-spherical, polyhedral, or irregular-shaped nanoscale crystalline grains of 10-100 nm.

In this work the solution combustion synthesis method was applied for the reduction of: a) copper from copper nitrate and b) joint reduction of copper and nickel from corresponding nitrates to produce fine powders of metallic copper and Cu-Ni alloys in a single step. For increasing the exothermic effect of low caloric oxidizer + fuel reactions and performing joint reduction of both the nitrates to metallic Cu and Ni in combustion mode ammonium nitrate (a strong oxidizer) was applied as well. To achieve this aim, combustion laws in the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\text{-}\varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{-}x\text{NH}_4\text{NO}_3$ and $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\text{-}k\text{Ni}(\text{NO}_3)_2\text{-}\varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{-}x\text{NH}_4\text{NO}_3$ systems were investigated at various fuel-to-

oxidizer ratio (ϕ) and for different ratios of metal nitrates and ammonium nitrate in the initial mixture.

Adiabatic combustion temperature (T_{ad}) calculations often preceded direct temperature measurements. These calculations were based on a priori assumptions about the compositions of the products. The shortcoming of this approach is that the equilibrium products for a specific system is unknown and largely depend on the reaction temperatures.

Determination of optimal conditions of the process was based on the results of preliminary thermodynamic calculations for the system under study.

2. Materials and methods

Copper waste with 95% particle size less than 1.0 mm, nitric acid with density of 1.35 g/cm³, nickel nitrate hexahydrate, Ni(NO₃)₂·6H₂O (Pure grade, Russia), citric acid, C₆H₈O₇·H₂O (Pure grade, Russia), and granulated porous ammonium nitrate with granule size less than 3 mm (mark B, high grade, GOST 2-85, Russia) were used as the initial reagents.

In this work copper oily waste of wiring industry was used after removing the oil, which according to the XRD analysis represents mainly copper (I) oxide with small amount of metallic copper (Fig. 1). The content of mineral oil (a mixture of various unsaturated and saturated aliphatic and aromatic hydrocarbons, hereinafter C_nH_m) in the copper waste, determined by the mass loss after diethyl ether treatment amounted to 5-10%.

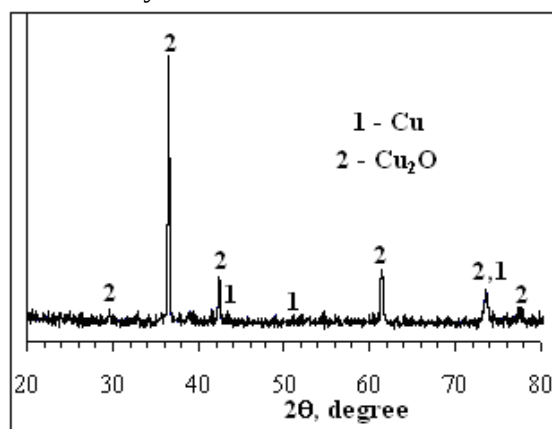


Fig. 1. XRD pattern of the initial copper (I) oxide waste.

In combustion experiments solutions were prepared from the following initial mixtures: $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \left(\frac{10}{15}\phi\right)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$, $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \left(\frac{30}{15}\phi\right)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ and $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 +$

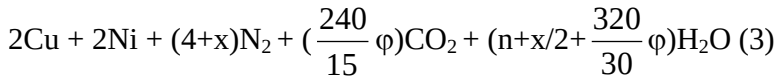
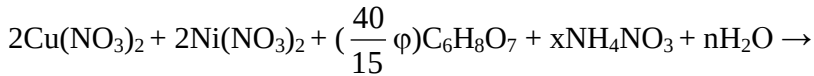
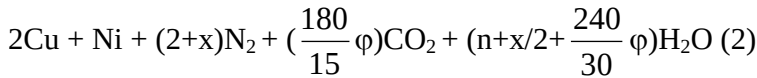
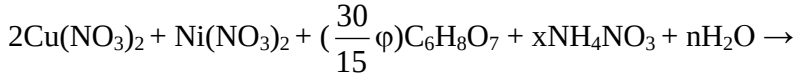
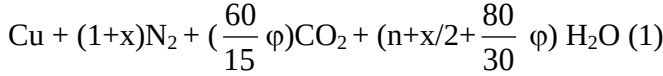
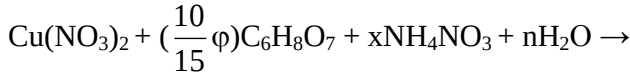
$(\frac{40}{15} \varphi)C_6H_8O_7 + xNH_4NO_3$. In the case of $\varphi = 1$ (stoichiometric ratio), the metal nitrate supplies the oxygen required for complete combustion of the fuel, whereas the $\varphi < 1$ or $\varphi > 1$ represent fuel-lean or fuel-rich systems, respectively. Main variables in the combustion experiments were x (moles, ammonium nitrate), and φ (moles, citric acid, $\frac{10}{15}\varphi$, $\frac{30}{15}\varphi$ and $\frac{40}{15}\varphi$, respectively, fuel or reducing agent) values. The saturated solution of copper nitrate necessary for preparation of the general or joint solutions was prepared by dissolving oil-free copper waste in nitric acid. In the first set of experiments, the reactants with different φ ratios were dissolved in deionized water and mixed using a magnetic stirrer. The solutions were then heated on a hot plate to initiate and study the reactions in self-propagating or volume combustion mode. The solutions were preheated to the boiling point of the solvent. The evaporation of water takes a long time and produced a gel-type substance. After evaporation of the solvent, combustion was initiated mainly in the entire volume of the gel.

The maximal combustion temperature, $T_{c(max)}$, and temperature profiles $T(t)$ were measured by two C-type tungsten-rhenium thermocouples with 0.2 mm in diameter, covered with a thin layer of boron nitride. The thermocouples were placed into the sample with depth of 5 mm from the bottom, and 15-20 mm distance from each other. The standard error of measurement for T_c was $\pm 20^\circ C$. The output signals of thermocouples were transformed by a multichannel acquisition system and recorded by a computer with frequency up to 1 kHz. After cooling the reaction products were extracted from the reactor and crushed into powder. Final products were examined by XRD analysis with monochromatic CuK_α radiation, wavelength 1.54056 Å (diffractometer DRON-3.0, Burevestnik, Russia) operated at 25 kV and 10 mA. To identify the products from the XRD spectra, the data were processed using the JCPDS database. The microstructure of powders was examined and EDS analyses were performed by the scanning electron microscope Prisma E.

2.1. Thermodynamic calculations

Calculations of adiabatic temperatures (T_{ad}) and composition of the equilibrium products for the $Cu(NO_3)_2 \cdot yC_6H_8O_7 \cdot xNH_4NO_3 \cdot nH_2O$, $2Cu(NO_3)_2 \cdot Ni(NO_3)_2 \cdot yC_6H_8O_7 \cdot xNH_4NO_3 \cdot nH_2O$ and $2Cu(NO_3)_2 \cdot 2Ni(NO_3)_2 \cdot yC_6H_8O_7 \cdot xNH_4NO_3 \cdot nH_2O$ systems, where $y = \frac{10}{15}\varphi$, $\frac{30}{15}\varphi$ and $\frac{40}{15}\varphi$ were performed by “ISMAN-THERMO” software [18]. To determine the equilibrium state, this program searches for the minimum of the Gibbs free energy accounting for the contributions of all initial, possible intermediate

and final reactants. THERMO software contains a database that includes heat capacities (and their temperature dependencies) for possible gaseous and condensed phase products. For revealing the effect of ϕ ratio (changed in the range from 0.25 to 7.5) at different values of the ammonium nitrate (x) and water (n) the following reactions were considered:



The calculations were performed for constant ambient pressure ($P=1$ atm). The calculated T_{ad} and molar quantities of major gases and condensed products (Cu, Ni, Cu_2O , CuO, NiO and C) were plotted as a function of ϕ for different values of parameters n and x ($n=0\div 20$ and $x=0\div 4$ moles, respectively). The calculations did not exclude the formation of other possible gaseous products, such as CO, NO, H_2 , O_2 , CH_4 and NH_3 . The calculation results include the optimal intervals of variation of the studied parameters for the complete reduction of copper and nickel by the amount of a reducing agent (fuel) and a strong oxidizer.

3. Results and discussion

3.1. SCS in the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - \left(\frac{10}{15}\phi\right)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - x\text{NH}_4\text{NO}_3 - n\text{H}_2\text{O}$ system

3.1.1. Thermodynamic consideration

The results of thermodynamic calculations for the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - \left(\frac{10}{15}\phi\right)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - n\text{H}_2\text{O}$ system demonstrate (Fig. 2) that with increasing the parameter ϕ within the interval of $0.25 \leq \phi \leq 1.0$ the adiabatic combustion temperature increases from 760 up to 1915°C, and then in the range of $1.0 < \phi < 3.15$ decreases to 590°C at $n=0$. For $n=4$ the adiabatic combustion temperature in the same intervals of the parameter ϕ increases from 80 up to 1310°C and then decreases to 510°C. Difference in values (Fig. 2) of T_{ad} is

due to the different phase composition of the both gaseous (CO , CH_4 and NH_3) and condensed (Cu_2O and C) products. In both cases maximum T_{ad} is observed at $\varphi=1$. At that complete reduction of copper for $n = 0$ is observed at the same value of φ ($\varphi=1$) and in the case of $n = 4$ at $\varphi = 1.125$. The growth of T_{ad} is conditioned by increase of the share of the exothermic reaction in the overall process. The amount of reducer (φ) affects also on the phase composition of the products. It is expressed by a change in the amounts and ratios of the formed individual substances in different states of aggregation.

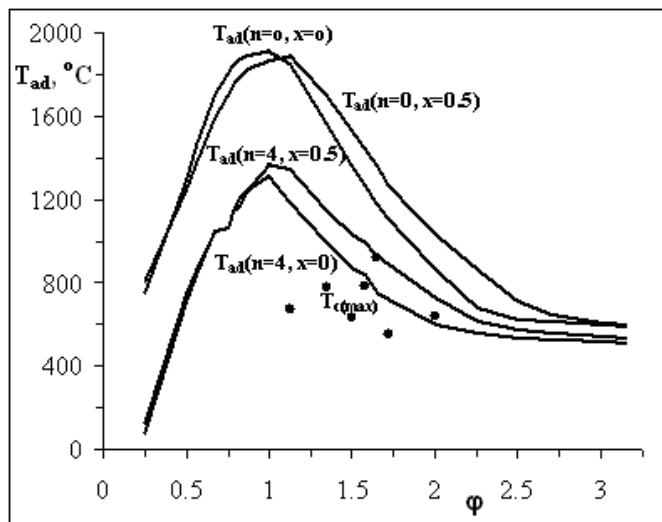


Fig. 2. Calculated combustion temperature (T_{ad}) vs φ ratio for the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - n\text{H}_2\text{O} - x\text{NH}_4\text{NO}_3$ system depending on x and n values. The plot includes also experimental data for maximum temperature (data points) for SCS, $x=0$.

The main condensed products are Cu , Cu_2O , CuO and, in some cases, carbon was also formed. Similar thermodynamic calculations were performed for the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - (\frac{10}{15}\varphi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - x\text{NH}_4\text{NO}_3 - n\text{H}_2\text{O}$ system too.

Note that the introduction of a strong oxidizer into the initial mixture affects both the adiabatic temperature and the phase composition of the products. Based on the calculation results optimum areas from thermodynamic point of view for the complete reduction of copper were obtained in the ranges of variation of $\varphi=1\div 2.5$ and $x=0.5\div 1.0$ mole, respectively.

3.1.2. Experimental results

The temperature–time profiles recorded during the experiments at combustion of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - (\frac{10}{15}\varphi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ mixtures are shown in fig. 3. These curves provide accurate information on both: the ignition and maximum combustion temperature, as well as heating and cooling rates. The

shape of the temperature–time curves is typical for volume combustion processes. After evaporation of the solvent, combustion was initiated in the entire volume of gel, and temperature rapidly rises from the ignition point, T_{ig} , to the maximum value $T_{c(max)}$ followed by the sharp cooling stage.

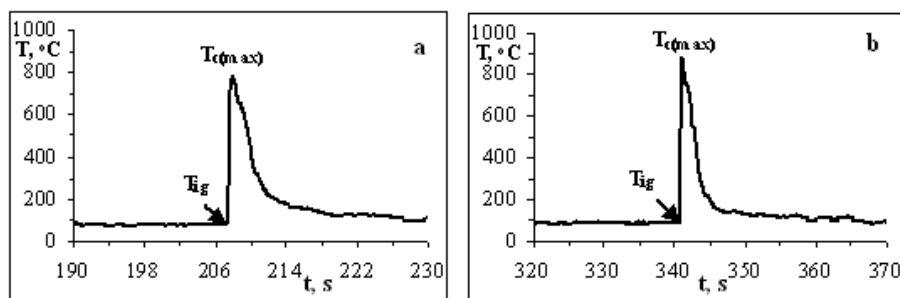


Fig. 3. Typical temperature–time curves at SCS of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (a) and $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ (b) mixtures, $\varphi=1.35$, $x=0.5$.

In fig. 4 the results of combustion experiments for the $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - (\frac{10}{15}\varphi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ system are demonstrated. As may be seen, for $\varphi > 1$ (fuel-rich mixtures) the maximum combustion temperature increases in the range from $\varphi = 1$ to $\varphi = 1.65$ ($670\text{--}920^\circ\text{C}$) and then for $\varphi > 1.65$ $T_{c(max)}$ decreases (down to 640°C). As a result, for $\varphi > 2.25$, there is no ignition, only isolated point flashes are observed. A similar picture is also observed at $\varphi < 0.75$ (fuel-lean mixtures), which is associated with the partial reduction of copper.

According to XRD analysis results (Fig. 4b) a single-phase product (copper powder) was obtained only in the narrow range of citric acid content ($\varphi = 1.35\text{--}1.43$). For the mixtures in which citric acid is taken in a smaller ($\varphi < 1.35$) or larger ($\varphi > 1.43$) amount, partial reduction is observed: the product contains also copper oxides: Cu_2O and CuO . These results are in disagreement with the results of thermodynamic calculations presented in fig. 2. Such disagreement could be related to the fact that the combustion of solutions containing citric acid proceeds vigorously, accompanied with significant heat loss because of rapid removal of large amount of gaseous products from the reaction zone, as a result of which they do not participate in the establishment of equilibrium.

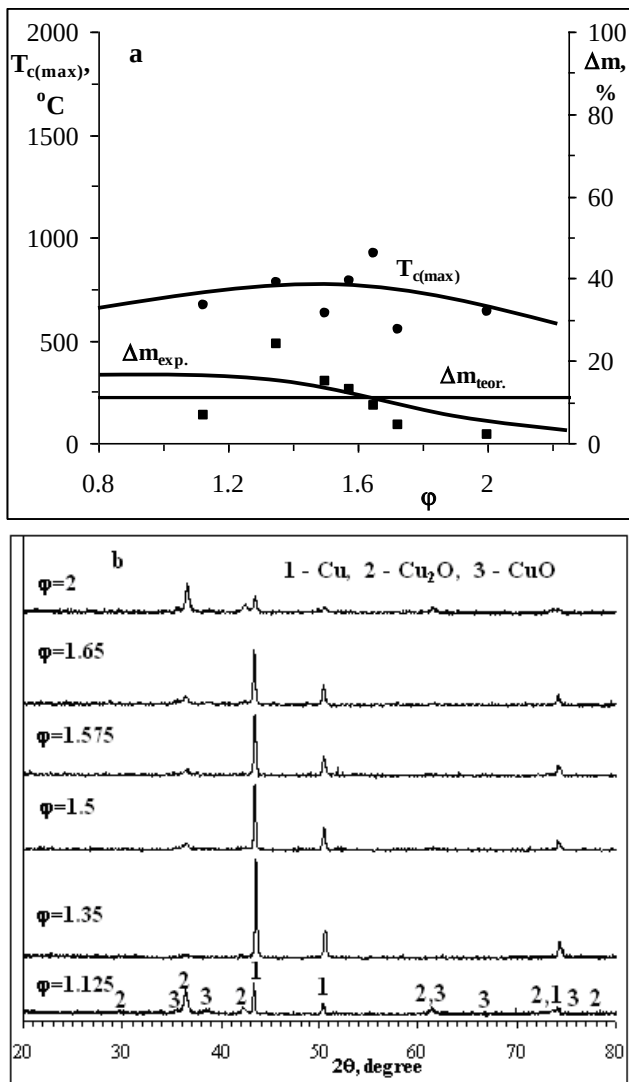


Fig. 4. Maximum combustion temperature ($T_{c(max)}$) and mass loss ($\Delta m_{exp.}$ and $\Delta m_{teor.}$) vs. ϕ for the $Cu(NO_3)_2 + \phi C_6H_8O_7$ mixtures (a) and XRD patterns of combustion products for SCS of the $Cu(NO_3)_2 + \phi C_6H_8O_7$ mixtures at different values of the parameter ϕ (b).

Further studies were carried out in the direction of expanding the range of variation of the parameter ϕ for the complete reduction of copper.

The addition of different amounts of a strong oxidizer (Nt) to the initial mixture influences on the values of $T_{c(max)}$ and Δm , and phase composition of final products. Thus, according to XRD analysis results, complete reduction of copper at addition of $x=0.5$ moles Nt takes place in the range of $1.5 \leq \phi \leq 1.65$. Note that with an increase of the parameter ϕ in the range from 1.125 to 2, the combustion temperature does not change significantly (810-860°C). Introduction of a strong oxidizer for fuel-rich mixtures at $\phi \geq 1.72$ does not ensure complete reduction of copper: the products contain CuO,

Cu_2O and Cu with varying component ratios. However, with an increase in the amount of a strong oxidizer, an expansion of the ignition region is also observed: e.g. at $x=4$ moles the ignition region for the value of parameter ϕ ratio expands from 2.25 to 4.5.

Based on the results obtained, it can be concluded that the optimal range by the parameter ϕ for the complete reduction of copper is $1.5 \leq \phi \leq 1.65$ at $x=0.5$ mole of Nt . However, the use of citric acid as a fuel does not provide the necessary conditions for obtaining nanoscale copper powder with separated particles. During combustion, an increase in the particle size and the formation of copper agglomerated powder with a particle size less than $20 \mu\text{m}$ is observed.

3.2. SCS in the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2-k\text{Ni}(\text{NO}_3)_2-\phi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7-x\text{NH}_4\text{NO}_3-n\text{H}_2\text{O}$ system. Combustion of this system was studied in a wide range of changing the parameters ϕ ($0.5 \leq \phi \leq 7.5$) and x ($0 \leq x \leq 1$) at 2 various ratios of metal nitrates ($k = 1$ & 2). The choice of these compositions is due to the need to obtain Cu-Ni alloys with a ratio of metals: 2:1 and 1:1. For each case the effect of the fuel (citric acid) content and strong oxidizer (Nt) on the combustion laws, phase and chemical composition of the combustion products were studied. Determination of optimal conditions of the process was based on the results of preliminary thermodynamic analysis for the above-mentioned systems.

3.2.1. SCS in the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2-\text{Ni}(\text{NO}_3)_2-(\frac{30}{15}\phi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7-x\text{NH}_4\text{NO}_3-n\text{H}_2\text{O}$ system. The temperature–time profiles recorded during the experiments at combustion of $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + (\frac{10}{15}\phi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ mixtures are shown in fig. 5. As can be seen, the shape of the curves, as in the case of the previous system (Fig. 3), is typical for volume combustion processes.

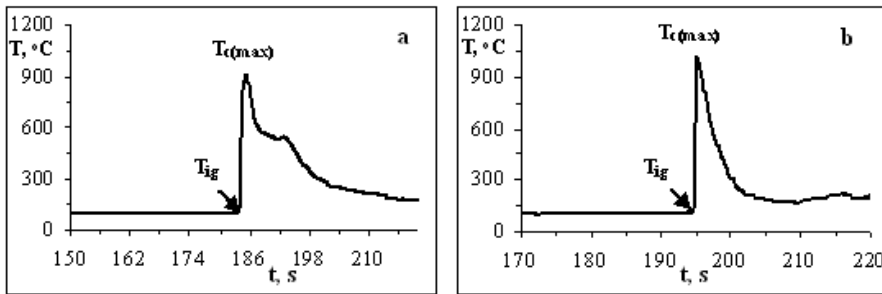


Fig. 5. Typical temperature–time curves at SCS of $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \phi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (a) and $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \phi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ (b) mixtures, $\phi=1.95$, $x=1$.

The results of combustion experiments for the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2-\text{Ni}(\text{NO}_3)_2-\phi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ and $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2-\text{Ni}(\text{NO}_3)_2-\phi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7-x\text{NH}_4\text{NO}_3$ systems are

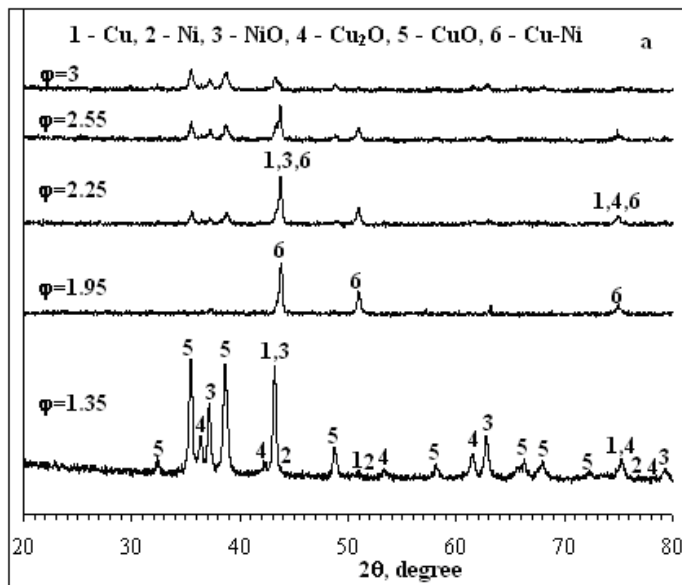
presented in table 1. Note that in the systems under study the lower concentration limit of combustion is observed at $\varphi=0.75$. The results of Table 1 show that with increasing the parameter φ and introduction a strong oxidizer into the initial mixture affects both the maximum combustion temperature and phase composition of the products.

Table 1

Maximum combustion temperature ($T_{c(max)}$) and phase composition of the combustion products for different values of parameters φ and x for the $2Cu(NO_3)_2 + Ni(NO_3)_2 + \varphi C_6H_8O_7 + xNH_4NO_3$ mixtures

φ ($C_6H_8O_7$), mole	x (NH_4NO_3), mole	$T_{c(max)}$, $^{\circ}C$	Phase composition of combustion products
1.35	0	580	CuO, NiO, Cu, Cu_2O
1.95	0	870	Cu-Ni, NiO
1.95	1	860	Cu, NiO, Cu_2O , CuO, Ni
2.55	0	730	Cu-Ni, CuO, NiO
2.55	1	850	Cu-Ni
3	1	750	Cu-Ni, CuO, NiO, Cu_2O , Cu

As can be seen from table 1, according to the XRD analysis results, complete joint reduction of copper and nickel takes place only at $\varphi=1.95$ (stoichiometric ratio, $T_{c(max)}=870^{\circ}C$) for $x=0$ (Fig. 6a) and $\varphi=2.55$ (fuel-rich mixture, $T_{c(max)}=870^{\circ}C$) for $x=1$ (Fig. 6b). In other cases, the product also contains various amounts of metal



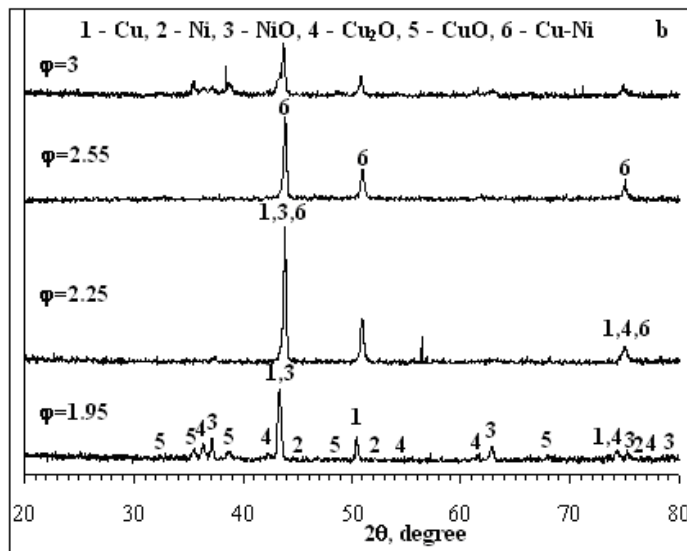


Fig. 6. XRD patterns of the combustion products for SCS of the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (a) and $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ (b) mixtures for different values of the parameter φ , at $x=1$ oxides: Cu_2O , CuO and NiO . In the case of smaller amounts of citric acid ($\varphi < 1.95$), the oxides are not completely reduced, and in the case of larger amounts ($\varphi > 1.95$), the combustion temperature decreases.

Note that the use of citric acid as a fuel does not provide necessary conditions for obtaining nanoscale copper-nickel alloy powder with molar ratio of 2/1 (32 wt.% of Ni). During the combustion process, an increase in particle size is observed and the formation of Cu-Ni alloy powder with a particle size less than $20\ \mu\text{m}$.

The chemical homogeneity of the 2Cu-Ni alloy was examined by EDS analysis to determine the spatial distribution of metals in the sample. These examinations demonstrate reasonable uniformity of metals along the sample.

3.2.2. SCS in the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 - (\frac{40}{15}\varphi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - x\text{NH}_4\text{NO}_3 -$

nH_2O system

3.2.2.1. Thermodynamic consideration

The results of thermodynamic calculations for the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 - (\frac{40}{15}\varphi)\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ system demonstrate (Fig. 7) that with increasing the parameter φ within the interval of $0.5 \leq \varphi \leq 3.45$ the adiabatic combustion temperature increases from 30 up to 1895°C and then in the range $3.45 < \varphi < 7.5$ decreases to 885°C at $n=0$. For $n=10$ the adiabatic combustion temperature in the same intervals of the parameter φ increases from 30 up to 1520°C and then decreases to 685°C . Difference in the values (Fig. 7) of T_{ad} is due to the different phase composition of the gaseous (CO , CH_4 and NH_3) and condensed (Cu_2O , CuO and NiO) products. In two cases, for $n = 0$ and $n = 10$ moles, maximum values of T_{ad} and complete joint

reduction of both metals are observed at the value of the parameter φ : $\varphi=3.45$ and $\varphi=4.25$, respectively.

The introduction of a strong oxidizer into the initial mixture affects both the adiabatic temperature and the phase composition of the products. Note that maximum value of T_{ad} and complete co-reduction of metals are observed at different values of the parameter φ , namely at $4.5 \leq \varphi \leq 7.5$ for $x=1$.

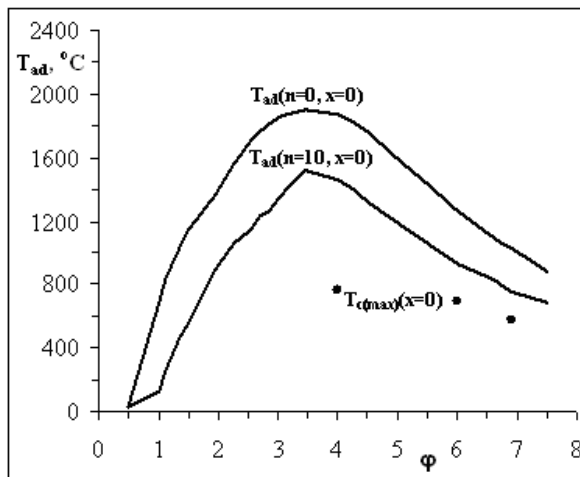


Fig. 7. Calculated combustion temperature (T_{ad}) vs φ ratio for the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 - \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 - n\text{H}_2\text{O}$ system depending on n values. The plot includes also experimental data for maximum temperature (data points) for SCS.

Based on the thermodynamic calculation results, it can be concluded that the optimal ranges of variation by the parameter φ and x for the complete joint reduction of both metals are $\varphi=4.25 \div 7.5$ and $x=0 \div 1.0$ mole, respectively.

3.2.2.2. Experimental results

The results of temperature measurements demonstrate (Fig. 8) that combustion temperature is significantly higher in the presence of ammonium nitrate (Fig. 8b).

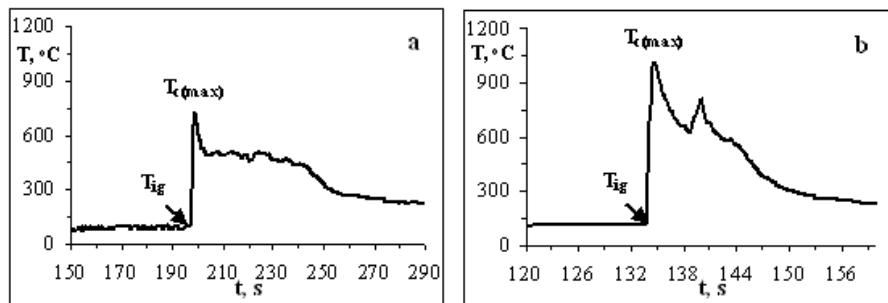


Fig. 8. Typical temperature–time curves at SCS of the $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (a) and $2\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 2\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 + \varphi\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 + x\text{NH}_4\text{NO}_3$ (b) mixtures, $\varphi=3$, $x=1$.

The measured values of the maximum combustion temperature ($T_{c(max)}$) and XRD analysis results of the combustion products are presented in Table 2 and fig. 9.

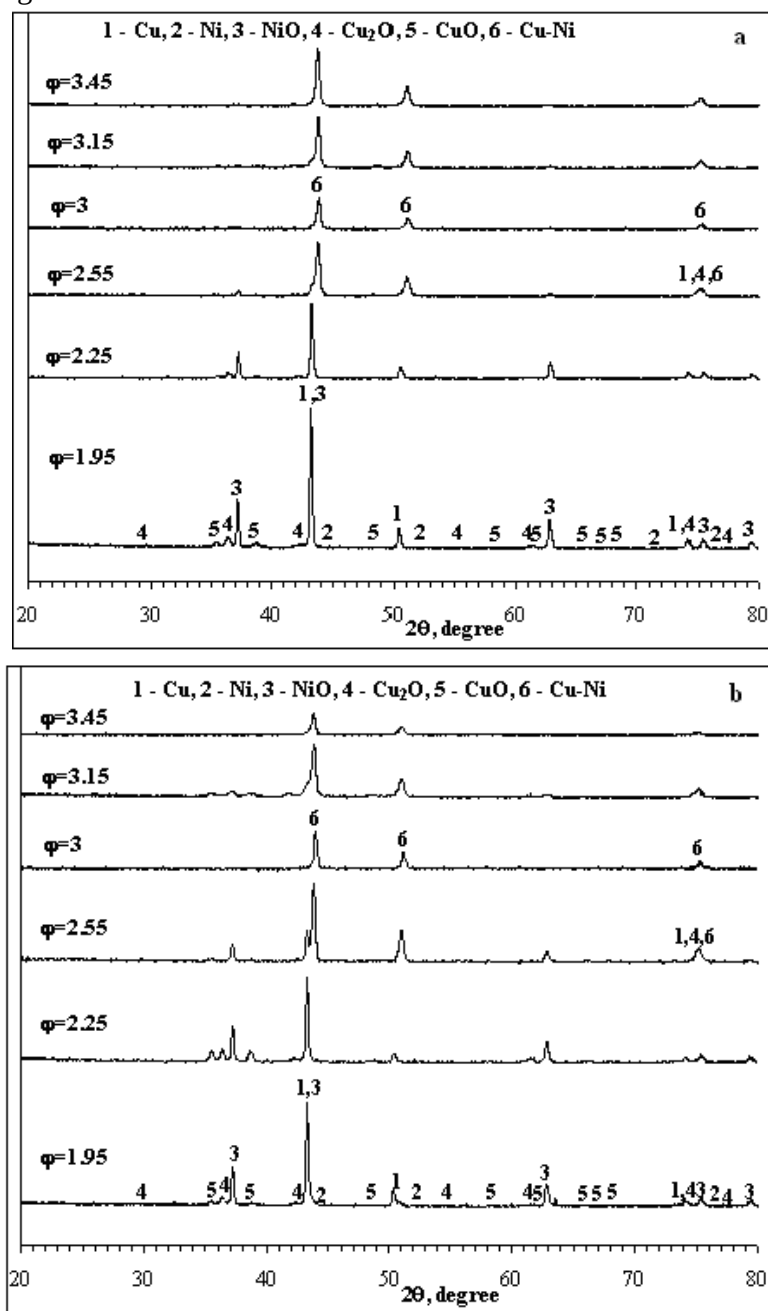


Fig. 9. XRD patterns of the combustion products for SCS of the $2Cu(NO_3)_2 + 2Ni(NO_3)_2 + \varphi C_6H_8O_7$ (a) and $2Cu(NO_3)_2 + 2Ni(NO_3)_2 + \varphi C_6H_8O_7 + xNH_4NO_3$ (b) mixtures for different values of the parameter φ . $x=1$.

Table 2

The maximum combustion temperature ($T_{c(max)}$) and phase composition of the combustion products for different values of the parameters ϕ and x for the $2Cu(NO_3)_2 + 2Ni(NO_3)_2 + \phi C_6H_8O_7 + xNH_4NO_3$ mixtures

ϕ ($C_6H_8O_7$), mole	x (NH_4NO_3), mole	$T_{c(max)}$, °C	Phase composition of combustion products
1.95	0	760	Cu, NiO, Cu_2O , CuO
1.95	1	660	Cu, NiO, Cu_2O , CuO
3	0	700	Cu-Ni
3	1	970	Cu-Ni
3.45	0	580	Cu-Ni, NiO
3.45	1	950	Cu-Ni, Cu, NiO

For the $2Cu(NO_3)_2 - 2Ni(NO_3)_2 - \phi C_6H_8O_7$ and $2Cu(NO_3)_2 - 2Ni(NO_3)_2 - \phi C_6H_8O_7 - xNH_4NO_3$ systems, the lower concentration limit of combustion is observed at a higher value of the parameter ϕ than in the $Cu(NO_3)_2 - \phi C_6H_8O_7 - xNH_4NO_3$ and $2Cu(NO_3)_2 - Ni(NO_3)_2 - \phi C_6H_8O_7 - xNH_4NO_3$ systems, at $\phi = 1.35$.

From the presented diffraction patterns (Fig. 9a, b) for these systems, it can be seen that in both the cases: $x=0$ and $x=1$, a single-phase combustion product is obtained for the same value of the parameter ϕ : $\phi = 3$ (the optimal amount of fuel), representing a monophasic Cu-Ni alloy with 48 wt.% content of Ni.

Based on the results of EDS analyses for the Cu-Ni product (Fig. 10), significantly high chemical homogeneity and uniform distribution of metals in the Cu-Ni alloy powder were observed.

Thus, it has been established that powdered copper and copper-nickel alloys of various compositions can be obtained by the solution combustion synthesis method with using copper (I) oxide waste. It is shown that phase composition of the combustion products can be controlled by changing the amounts of citric acid and ammonium nitrate in the initial mixture. The optimal conditions for obtaining powdered copper and copper-nickel alloys with ratios 2/1 and 1/1 have been determined. Under optimal conditions, powders of copper, 2Cu-Ni and Cu-Ni alloys with particle size less than 20 microns were obtained.

ՊՂՆՁԻ (I) ՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԹԱՓՈՆՆԵՐԻ ՎԵՐԱՄՇԱԿՈՒՄԸ ՊՂՆՁԻ ԵՎ ՊՂԻՆՁ-ՆԻԿԵԼ ՆԱՄԱՉՈՒՎԱԾՔԻ ՓՈՇԻՆԵՐԻ՝ ԼԱՍ ԵՂԱՆԱԿՈՎ

Ն. Ա. ՄԱՏՄՈՒԴԻ, Վ. Վ. ՎԱՐԴԱՊԵՏՅԱՆ և Լ. Ս. ԱԲՈՎՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է լուծույթների այրմամբ սինթեզի (ԼԱՍ) եղանակով պղնձի (I) օքսիդային թափոնի վերամշակման և դրանից պղնձի ու պղինձ-նիկել տարբեր բաղադրությամբ համաձուլվածքների փոշիներ ստանալու հնարավորությունը: Մետաղների ամբողջական վերականգնման համար ուսումնասիրվել են այրման օրինաափոխությունները $Cu(NO_3)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot NH_4NO_3$ և $Cu(NO_3)_2 \cdot Ni(NO_3)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot NH_4NO_3$ համակարգերում՝ վառելիք-օքսիդիչի (Փ) և մետաղների ու ամոնիումի նիտրատների տարբեր հարաբերակցությամբ ելային խառնուրդներ: Պարզվել է, որ մետաղական պղնձի և տարբեր բաղադրությամբ պղինձ-նիկել համաձուլվածքների փոշիներ կարելի է ստանալ լուծույթների այրմամբ սինթեզի եղանակով՝ օգտագործելով պղնձի (I) օքսիդային թափոնը: Որոշվել են մետաղների նիտրատներից պղնձի և 2/1 ու 1/1 հարաբերակցությամբ պղինձ-նիկել համաձուլվածքների փոշիների ստացման օպտիմալ պայմանները ըստ ելային խառնուրդի բաղադրության: Օպտիմալ պայմաններում ստացվել են 20 միկրոնից փոքր մասնիկների չափսով պղնձի և 2Cu-Ni ու Cu-Ni համաձուլվածքների փոշիներ:

ПЕРЕРАБОТКА ОТХОДОВ ОКСИДА МЕДИ (I) В ПОРОШКИ МЕДИ И МЕДНО-НИКЕЛЕВЫХ СПЛАВОВ МЕТОДОМ СГР

А. А. МАГМУДИ^{1,3}, В. В. ВАРДАПЕТЯН¹ и Л. С. АБОВЯН²

¹ Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

² Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2

³ Национальная иранская медная промышленная компания, Керман, Иран
E-mail: larisa@ichph.sci.am

Исследована возможность получения порошков меди и медно-никелевых сплавов различного состава методом синтеза горением растворов (СГР) с использованием отходов оксида меди (I). Для достижения полного восстановления металлов исследованы закономерности горения в системах $Cu(NO_3)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot NH_4NO_3$ и $Cu(NO_3)_2 \cdot Ni(NO_3)_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot NH_4NO_3$ при различных соотношениях топливоокислитель, нитратов металлов и аммония в исходной смеси. Установлено, что порошки меди и медно-никелевых сплавов различного состава могут быть получены методом синтеза горения растворов с использованием отходов оксида меди (I). Определены оптимальные условия получения порошков меди и медно-никелевых сплавов с соотношением 2/1 и 1/1 из нитратов металлов. В оптимальных условиях были получены порошки меди, сплавов 2Cu-Ni и Cu-Ni состава с размером частиц менее 20 мкм.

REFERENCES

- [1] Slade M.E. An Econometric Model of the US Copper and Aluminum Industries: How Cost Changes Affect Substitution and Recycling, London: Routledge, 2018, Chapters 3–4.
- [2] Agrawal A., Kumari S., Sahu K.K. // Ind. Eng. Chem. Res., 2009, v. 48, №13, p. 6145.
- [3] Sheih Sh.-W., Tsai M.-Sh. // Waste Manage. Res., 2000, v. 18, №5, p. 478.

- [4] *Handbook of Non-Ferrous Metal Powders. Technologies and Applications*. Oleg D. Neikov, Stanislav S. Naboychenko, Gordon Dowson, Eds., First edition, Amsterdam, Elsevier, 2009, Chapter 16.
- [5] *Lebukhova N.V., Karpovich N.F.* // Inorg. Mater., 2008, v. 44, №8, p. 890.
- [6] *L'vov, B.V.* // Thermochim. Acta, 2000, v. 360, №2, p. 109.
- [7] *Merzhanov A.G.* // Ceramics International, 1995, v. 21, p. 371.
- [8] *Merzhanov A.G.* // J. Mater. Chem., 2004, v. 14, p. 1779.
- [9] *Yamukyan M.H., Manukyan Kh.V., Kharatyan S.L.* // Chem. Eng. J., 2008, v. 137, p. 636.
- [10] *Kharatyan S.L.* / X Intern. Symposium on Self-propagating High-temperature Synthesis, 6-11 July, 2009, Tsakhkadzor, Armenia, Book of Abstracts, p. 62 (2009).
- [11] *Kharatyan S.L.* "Metal powders". In «Concise Encyclopedia of Self-Propagating High-Temperature Synthesis». Ed. by *Inna P. Borovinskaya, Alexander A. Gromov, Evgeny A. Levashov, Yuri M. Maksimov, Alexander S. Mukasyan, Alexander S. Rogachev*, 2017, p. 196.
- [12] *Mahmoudi H.A., Abovyan L.S., Kharatyan S.L.* // Chem. J. of Armenia, 2017, v. 70, №4, p. 477.
- [13] *Mahmoudi H.A., Abovyan L.S., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L.* // Int. J. Self-Propag. High-Temp. Synth., 2019, v. 28, №4, p. 233.
- [14] *Varma A., Mukasyan A.S., Rogachev A.S., Manukyan K.V.* // Chem. Rev, 2016, v. 116, p. 14493.
- [15] *Amirkhanyan N., Kharatyan S., Manukyan K., Aprahamian A.* // Combustion and Flame, 2020, v. 221, p. 110.
- [16] *Kumar A., Wolf E.E., Mukasyan A.S.* // AIChE J., 2011, v. 57, p. 2207.
- [17] *Rao G.R., Mishra B.G., Sahu H.R.* // Mater. Lett., 2004, v. 58, p. 3523.
- [18] *Shiryaev A.* // Intern. Journal of SHS, 1995, v.4, №4, p.351.

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 660.01+543.42

СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СТЕКЛОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ В СИСТЕМЕ $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$

М. Р. ОГАНЕСЯН¹ и Н. Б. КНЯЗЯН²

¹ “ЭНИ” Институт электронных материалов РА
Армения, 0059, Ереван, ул. Вильнюса, 66/2
E-mail: h-mkhitar@mail.ru

² Институт общей и неорганической химии
им. М.Г. Манвеляна НАН Республики Армения
Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна, 2 пер., дом 10
E-mail: knigo51@mail.ru

Неорганические синтетические материалы, используемые в стоматологии, должны содержать требуемые химические элементы, в ряде случаев, воспроизвести нужный химический и минералогический состав зубов, обладать высокими физико-химическими свойствами. Из биоактивных материалов наиболее перспективными являются стеклокристаллические материалы (ситаллы), отличающиеся высокими физико-химическими параметрами. Для разработки новых составов исходных стекол для стеклокристаллических материалов изучена область стеклообразования системы $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ и диаграмма плавкости псевдобинарного разреза $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$, содержащего до 30 мол. % Al_2O_3 . Для инициирования процесса направленной кристаллизации и снижения температуры ликвидуса в систему дополнительно введены фториды MgF_2 и CaF_2 , придающие также ситаллам кариостатические и бактерицидные свойства. Выявлено, что в процессе кристаллизации стекол указанного разреза образуются силикаты: диопсид $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, состоящий из непрерывных цепочек SiO_4 тетраэдров (могут замещаться AlO_4 до отношения 3:1), форстерит Mg_2SiO_4 с изолированными SiO_4 группами (при содержании Al_2O_3 до 20 мол.%), а также анортит $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$, образующий трехмерный каркас из SiO_4 и AlO_4 тетраэдров. Показано, что при термической обработке стекла и выделении преимущественно кристаллов с трехмерной структурой, отличающихся разными значениями плотности и термического расширения, можно получить ситаллы с температурным коэффициентом линейного расширения (ТКЛР), равным $(84\text{-}86)\cdot 10^{-7} 1/^\circ\text{C}$. Выявлено, что при соотношении $\text{MeF}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 \approx 0.5$ возможно контролировать содержание фтора в стекле и получить относительно легкоплавкие стеклокристаллические материалы с повышенными

значениями микротвердости ($\sim 700 \text{ кг/мм}^2$), менять значения теплового расширения ситаллов без изменения основных кристаллических фаз.

Рис. 5, библиограф. ссылки 14.

Среди неорганических синтетических биоактивных материалов для стоматологии наиболее значимыми и перспективными являются стеклокристаллические материалы на основе алюмосиликатных систем, используемые также в стоматологии в качестве активных наполнителей для получения цементов [1,2]. Следует отметить также важность присутствия элемента фтора в стекле, ионы которого оказывают кариостатический эффект в материалах, а также синтез стекол с контролируемым содержанием фтора для применений в различных областях зуба [3,4]. Высокая однородность микроструктуры, прочность и износостойкость, химическая и термическая стойкость, возможность получения поверхности изделий высокого качества выдвинули биологические ситаллы как наиболее перспективные материалы для медицины. Спектральные характеристики зуба (цвет, прозрачность, блеск) зависят от окраски и непрозрачности дентина и от способности эмали поглощать, преломлять и отражать лучи. В соответствии с этим, а также с учетом механических и химических свойств зубов выбираются системы, на основе которых возможно синтезировать дентинные (непрозрачные) и эмалевые (прозрачные) стеклокристаллические материалы [5]. На основе фосфатно-силикатной системы получены биоситаллы для хирургической стоматологии, которые отличаются высокой микротвердостью и нулевой пористостью. Однако такие ситаллы отличаются высокими значениями ТКЛР и, как следствие, характеризуются относительно низкими значениями термостойкости [6]. Возможность получения ситаллов для стоматологии на основе стекол алюмосиликатных оксифторидных систем связывается с их микроликвационной структурой, способствующей не только получению мелкозернистой ситалловой структуры, но и урегулированию значений ТКЛР ситаллов [7,8]. Преимущественная часть технических ситаллов синтезируется на основе стекол алюмосиликатных систем $\text{Me}_2\text{O}(\text{MeO})\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ (Me –щелочной или щелочно-земельный катион), в состав которых можно ввести другие компоненты для модификации состава и управления фазовых превращений, получения материала необходимой структуры и свойств. Для увеличения объемной скорости образования центров кристаллизации исследовано стеклообразование системы, предрасположенной к метастабильной ликвации. Предкристаллизационное метастабильное фазовое разделение стекла с образованием границ раздела фаз инициирует образование зародышей. Равномерность распределения зародышей, их

количество и размеры в стекле зависят от скорости охлаждения расплава и скорости диффузии ионов.

Исследованы область стеклообразования и диаграмма состояния псевдотройной системы $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$, характер кристаллизации стекол от состава и температуры по разрезу $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$, содержащих от 2.5 до 20 мол.% фторидов (MgF_2 , CaF_2), и их влияние на структуру и свойства синтезированных ситаллов.

Методы исследования. Синтез стекол проводился в электрической печи в атмосфере воздуха при температурах 1400- 1450°C в корундовом тигле с продолжительностью 50 мин. Для синтеза стекол применялись химически чистые вещества, скорость охлаждения расплава составила $\sim 10 \text{ K}\cdot\text{c}^{-1}$. Дифференциально-термический анализ (ДТА) проводился при нагревании порошкообразного образца в платиновом тигле на дериватографе "Q-1500" (эталон- Al_2O_3), скорость нагрева – 15°мин^{-1} . ТКЛР измерялся на dilatометре "ДКВ-4" при скорости нагрева $\sim 5^\circ\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$, $(\Delta\alpha) \pm 3,0\cdot 10^{-7} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$. Микротвердость определялась методом вдавливания алмазной пирамиды Виккерса (136°) в полированную поверхность ситалла на приборе "ПМТ-3".

В исследованной системе выявлена область стабильной ликвации двух расплавов (выше $\sim 1700^\circ\text{C}$), где в равновесии с кристобалитом находятся два расплава с разным содержанием MgO , CaO и SiO_2 [9]. Система характеризуется широкой областью стеклообразования (рис.1), которая непрерывна и расположена между бинарными системами концентрационного треугольника. В бинарной системе $\text{SiO}_2\text{ – CaMgSiO}_4$ гомогенные стекла образуются в области составов, содержащих 40-70 мол.% SiO_2 , включающая соединение диопсид $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, конгруэнтно плавящегося при 1390°C . В высококремнеземной области системы выявлено образование двух тройных эвтектик, расположенных в поле кристаллизации α - кристобалита.

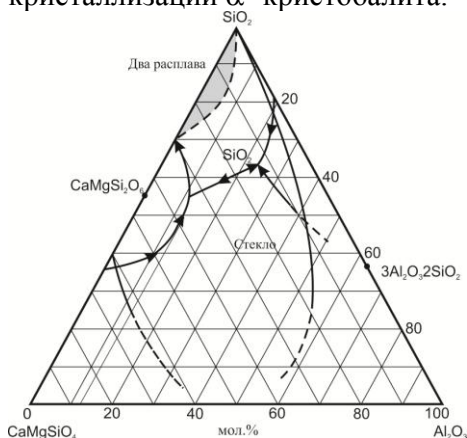


Рис.1. Область стеклообразования и пограничные кривые кристаллизации системы $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$

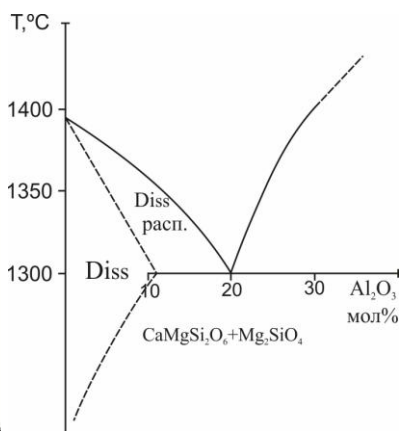


Рис.2. Диаграмма состояния системы по разрезу $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$

Из представленной зависимости температуры ликвидуса (T_L) псевдобинарной системы по разрезу $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$ (рис.2) видно, что эвтектический состав образуется при содержании 19.1 *мол.%* Al_2O_3 , и снижение температуры ликвидуса составляет $\sim 100^\circ\text{C}$. Прежде всего, следует обратить внимание на то, что диаграмма состояния системы отличается ограниченным рядом твердых растворов от исходного диопсида до состава, содержащего 12.2 *мол.%* Al_2O_3 . Следовательно, растворимость Al_2O_3 в $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ с образованием твердых растворов на основе структуры $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ происходит в определенных пределах. В природных пироксенах, которые состоят из непрерывных цепочек SiO_4 , Si замещается Al до отношения $\text{Si}:\text{Al}=3:1$ [10].

В системе тройные соединения представлены также монтичеллитом CaMgSiO_4 , плавящимся инконгруэнтно при 1485°C с образованием расплава и MgO . Из-за нестабильности соединения и выделения периклаза MgO из расплава температура ликвидуса системы повышается до 1760°C , чем и объясняется прекращение стеклообразования в условиях примененного синтеза [9].

Рентгенофазовым анализом (РФА) продуктов кристаллизации стекол по разрезу $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$ системы выявлено, что в основном выделяется силикат из группы пироксенов диопсид $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, состоящий из непрерывных цепочек SiO_4 тетраэдров (могут замещаться AlO_4), форстерит Mg_2SiO_4 с изолированными SiO_4 группами (при содержании Al_2O_3 до 20 *мол.%*), а также анортит $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$, образующий трехмерный каркас из SiO_4 и AlO_4 тетраэдров. Начальная стадия процесса кристаллизации стекла проявляется в области $915\text{-}935^\circ\text{C}$ интенсивным экзотермическим эффектом на кривой ДТА (рис.4) что, по данным РФА, связано с выделением $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$. Значительный экзотермический эффект и максимальная кристаллизация стекла при 1003°C соответствуют выделению твердых растворов диопсида, а также форстерит. Температурный интервал между первичной и основной кристаллическими фазами составляет $\sim 80\text{-}120^\circ\text{C}$, что указывает в пользу двухступенчатой термообработки стекол для получения высококачественного ситалла. Спонтанной кристаллизации стекол противодействует введение ≥ 12.0 *мол.%* Al_2O_3 , которое снижает также температуру ликвидуса системы. При увеличении соотношения $(\text{MgO}/\text{MgF}_2 + \text{CaO}/\text{CaF}_2)/\text{Al}_2\text{O}_3$ максимальная скорость кристаллизации стекол смещается в низкотемпературную область и способствует длительному времени нахождения стекла в опасной температурной зоне кристаллизации. Предкристаллизационная термообработка увеличивает число центров кристаллизации в стекле, значительно снижает температуру выделения основной кристаллической фазы – твердого раствора диопсида, и способствует получению тонкодисперсной структуры ситалла [11-13]. Длительная низ-

котемпературная обработка инициирует выделение MgSiO_3 совместно с твердым раствором $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, ухудшающего качество ситалла ввиду образования микротрещин. При анализе влияния состава стекла и кристаллической фазы на свойства ситалла в большинстве случаев считается, что значения свойств аддитивны и зависят от свойств фаз, составляющих ситалл. Что касается твердости, то считается, что в области низких температур стекла и ситаллы являются хрупкими материалами, для которых отсутствует пластическая деформация в зоне разрушения.

Рассмотрение микроструктуры стекол показывает, что структура стекол зависит от положения состава на диаграмме состояния системы и от количества вводимого фторида. Исходное стекло, полученное охлаждением расплава без дополнительной термообработки, имеет относительно гомогенную структуру (рис.3). Изучение микроструктуры закаленных стекол ($q \leq 10 \text{ K/c}$) в области метастабильной ликвации и анализ различных участков образцов с помощью электронной микроспектроскопии показали, что концентрации элементов в различных точках двухфазного стекла значительно отличаются: в ат. % Si – 1.41; Al – 1.03. При низкотемпературной термической обработке стекол, содержащих 5 мол. % CaF_2 и MgF_2 , образуется ликвационная неоднородная структура, характеризующаяся периодичностью расположения участков второй стеклообразной фазы (величина участков микрофаз до 80-120 мкм).

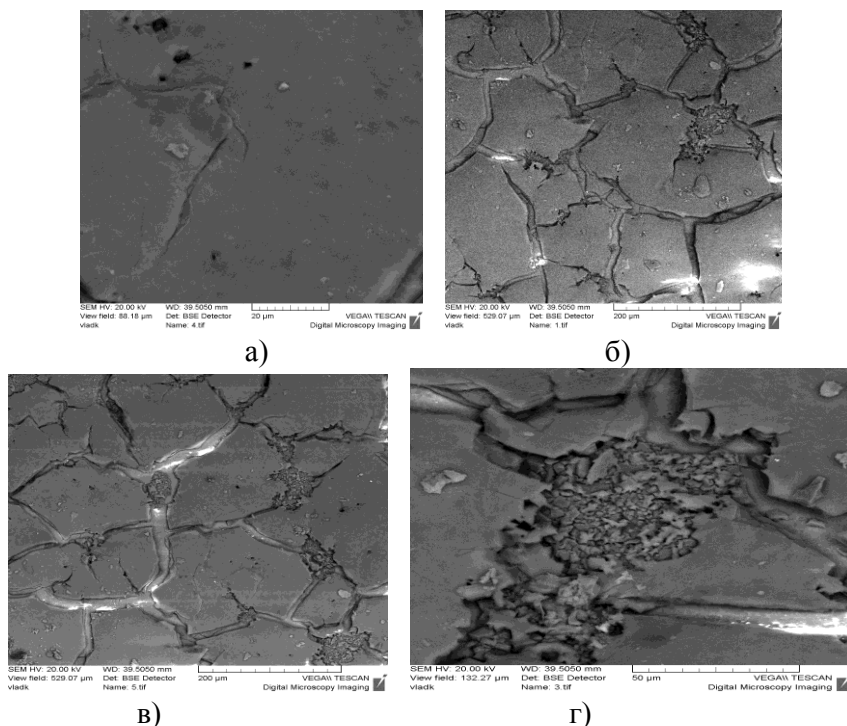


Рис. 3. Микроструктура исходного (а) и прошедших низкотемпературную тепловую обработку стекол, содержащих CaF_2 (б, г) и MgF_2 (в), системы $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Метастабильное фазовое разделение сопровождается образованием сотообразной пространственной структуры с границами раздела фаз разной величины от 5 до 10 *мкм* (рис.3 б, в). На некоторых участках границ раздела двух стеклообразных фаз наблюдается образование мелкокристаллических фаз, объединенных в виде отдельных участков, с размерами 2-5 *мкм*. В структуре стеклокристаллов, содержащих до 20 *мол.%* фторидов, наблюдается скопление кристаллов до ~50 *мкм* (рис.3, г). Периодичность расположения второй стеклообразной фазы способствует, при ситаллизации стекла, выделению по объему равномерно распределенных кристаллических зародышей и получению однородной мелкокристаллической структуры ситалла.

Различие структуры стеклокристаллических материалов отчетливо выявляется в характере изменения их свойств в результате кристаллизационной термообработки стекол, т. к. близость структуры твердых растворов предопределяет плавное изменение свойств стеклокристаллических материалов. На рис. 4 представлены термограммы закристаллизованных стекол по разрезу $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$, содержащих фториды. Как видно из термограмм, низкотемпературный интенсивный экзотермический эффект при низком содержании в стекле Al_2O_3 (10%) и фторидов (2.5-5%) проявляется в области 915-935°C, а слабый – в области 976-1003°C. С увеличением содержания Al_2O_3 и фторидов экзотермические эффекты кристаллизации смещаются в область низких температур: 916-935°C (Al_2O_3 20%, MgF_2 , CaF_2 2-20%), 920-797°C (Al_2O_3 30%, MgF_2 , CaF_2 5-20%). Одновременно в сторону низких температур смещаются слабовыраженные высокотемпературные экзотермические эффекты, связанные с выделением тугоплавкой форстеритовой фазы. Температуру стеклования T_g , исходя из ее физического смысла, связывают с легкоплавкостью, а также рассматривается как мера термической стабильности стекла. Снижение T_g стекла при введении ΣMeF_2 ($\text{Me} = \text{Ca}, \text{Mg}$) на 5 *мол.%* составило ~12-15° (от 716 до 641°C), что указывает на увеличение “мягких” ионных связей в структуре стекол и способности кристаллизоваться при более низких температурах.

Судя по характеру кристаллизации стекол и изменения температуры стеклования можно заключить, что совместное введение Al_2O_3 , MgF_2 и CaF_2 способствует получению относительно легкоплавких стекол и выделению при кристаллизации твердых растворов диоксидовой структуры. Изоморфному замещению катионов Al^{3+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} в диоксиде способствует также образование оксифторидных $\text{Al}(\text{O},\text{F})_4$ тетраэдров, действующих как сеткообразующие группы в алюмосиликате. Совместное введение оксида алюминия и фторидов практически позволяет получать стекла с управляемым содержанием фтора и на их основе стеклокристаллические материалы с повышенными механическими характеристиками.

Исследования ТКЛР и микротвердости от состава ситаллов, полученных при высокой температуре термообработки (900°C) стекол показали, что с увеличением содержания Al_2O_3 в стекле происходит увеличение соотношения $(\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8 + \text{Mg}_2\text{SiO}_4)/\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ в твердом растворе и, следовательно, в микроструктуре ситалла. Такой ход кристаллизации увеличивает концентрацию тугоплавких составляющих ($\text{SiO}_2, \text{Al}_2\text{O}_3$) в кристаллической фазе ситалла, а окружающая кристаллическую фазу стеклообразная матрица обогащается щелочно-земельными катионами.

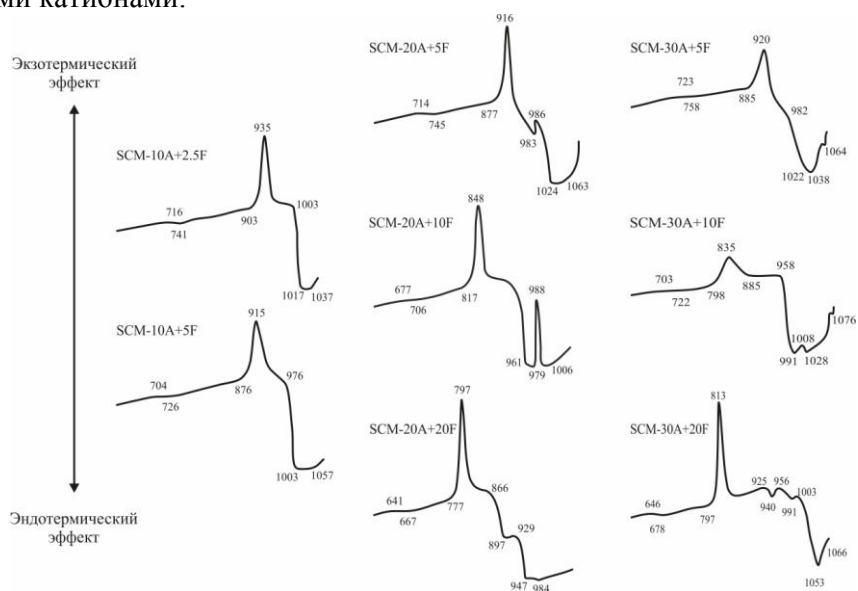


Рис. 4. Термограммы стекол, содержащих 10-30 мол.% Al_2O_3 и 2.5-20 мол.% MeF_2 (Me-Ca, Mg).

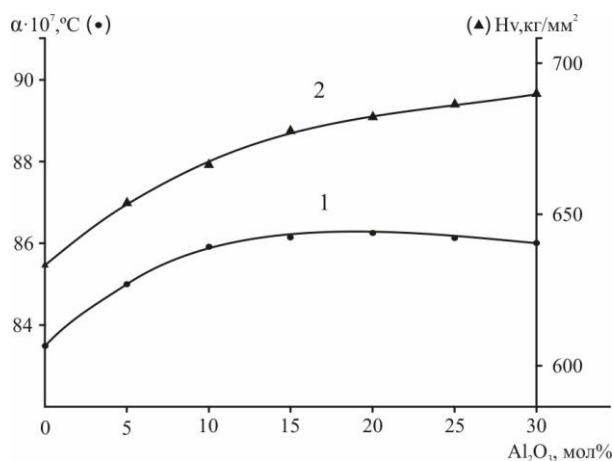


Рис. 5. Зависимости ТКЛР (1) и H_v (2) ситаллов от состава. Термообработка при 900°C 3 ч.

Тепловое расширение стеклокристаллического материала (ситалла), содержащего не менее двух пространственно увязанных фаз, зави-

сит от ТКЛР составляющих фаз, их относительного молярного содержания и коэффициента всестороннего сжатия. Следовательно, увеличение α_T (ТКЛР) ситалла (рис.5) обусловлено увеличением молярного объема остаточной стеклообразной матрицы и количества менее прочных связей Si—O—Me.(Me—Mg, Ca) в структуре. Более низкая степень связности стеклообразной сетки и образование немостиковых ионов кислорода и фтора частично уменьшают прочность связей в стекле и приводят к монотонному уменьшению значений микротвердости ситаллов. Одновременно следует отметить, что значения Hv полученных ситаллов заметно превышают микротвердость щелочно-силикатных ситаллов ($600-650 \text{ кг/мм}^2$) и отличаются высокими значениями микротвердости (до 700 кг/мм^2) [14]. Исследования влияния CaF_2 на микротвердость ситаллов показали, что введением фторида возможно регулировать соотношения выделившихся кристаллических фаз и величины микротвердости на $25-50 \text{ кгс/мм}^2$. В области содержания 20-30 мол.% Al_2O_3 значения свойств α_T и Hv практически не меняются, что объясняется образованием единого алюмосиликатного каркаса стекла и вхождением тетраэдров $\text{Al}(\text{O},\text{F})_4$ в пространственную сетку стекла, увеличивающего тугоплавкость и микротвердость стеклокристаллических материалов.

В заключение следует отметить, что исследованием стеклообразования системы $\text{MgCaSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ выявлено образование ограниченной области твердых растворов и эвтектики при 19,1 мол.% Al_2O_3 . Обнаружено, что выделение твердых растворов при кристаллизации стекол образуется сотовидная стеклокристаллическая структура с границами раздела фаз до 10 мкм. Показано, что значения α_T и Hv ситаллов зависят как от соотношения $(\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8+\text{Mg}_2\text{SiO}_4)/\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ в твердом растворе, так и от структурных особенностей остаточной стеклообразной матрицы. Выявлено, что при соотношении $\text{MeF}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 \approx 0.5$ возможно контролировать содержание фтора в стекле и получать ситаллы с повышенными значениями микротвердости ($\sim 700 \text{ кг/мм}^2$), менять значения ТКЛР ситаллов без изменения основных кристаллических фаз.

CaMgSiO₄-Al₂O₃-SiO₂ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԲԻՈԱԿՏԻՎ ԱՊԱԿԵԲՅՈՒՐԵՂԱՅԻՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Ն. Բ. ԿՆՅԱԶՅԱՆ

Ստոմատոլոգիայում օգտագործվող անօրգանական սինթետիկ նյութերը պետք է պարունակեն անհրաժեշտ քիմիական տարրեր, որոշ դեպքերում վերարտադրեն ատամների համար անհրաժեշտ քիմիական և միներալային կազմը, ունենան բարձր ֆիզիկաքիմիական հատկություններ: Կենսաակտիվ նյութերից առավել հեռանկարայինը ապակեբյուրեղային նյութերն են (սիտալ), որոնք առանձնանում են բարձր ֆիզիկաքիմիական պարամետրերով: Ապակեբյուրեղային նյութերի համար նախնական ապակիների նոր բաղա-

դրույթունների մշակման համար հետազոտվել է $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ համակարգի ապակեղայացման տիրույթը ապակու ձևավորման շրջանը և համակարգի մինչև 30 մոլ. % Al_2O_3 պարունակող կեղծ-բինար $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$ կտրվածքի վիճակի դիագրամը:

Ուղղորդված բյուրեղացման պրոցեսի հարուցման և լիքվիդուսի ջերմաստիճանը նվազեցման համար լրացուցիչ համակարգ է ներմուծվել ֆտորիդներ՝ MgF_2 և CaF_2 , որոնք մաթամանակ սխալներին հաղորդում են կարիոստատիկ և մանրէասպան հատկություններ: Բացահայտվել է, որ ուսումնասիրված կտրվածքի ապակիների բյուրեղացման ժամանակ առաջանում են սիլիկատներ՝ դիոպսիդ $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, որը բաղկացած է SiO_4 քառանիստերի շարունակական շղթաներից (կարող է փոխարինվել AlO_4 մինչև 3:1 հարաբերությամբ), ֆորստերիտ Mg_2SiO_4 մեկուսացված SiO_4 խմբերով (համակարգում մինչև 20 մոլ% Al_2O_3 պարունակությամբ դեպքում) և անորթիտ $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$, որն SiO_4 և AlO_4 քառանիստերից առաջացնում է հռչափ ցանց: Յույց է տրված, որ ապակու ջերմամշակման և հիմնականում հռչափ կառուցվածքով բյուրեղների առանձնացման ժամանակ, որոնք տարբերվում են խտության և ջերմային ընդարձակման տարբեր արժեքներով, հնարավոր է ստանալ $(84-86) \cdot 10^{-71}^\circ\text{C}$ գծային ընդարձակման ջերմաստիճանային գործակիցի արժեքներով սխալներ: Բացահայտվել է, որ $\text{MeF}_2 / \text{Al}_2\text{O}_3 \approx 0.5$ հարաբերության դեպքում հնարավոր է վերահսկել ապակու մեջ ֆտորի պարունակությունը և ստանալ համեմատաբար դյուրահալ ապակեբյուրեղային նյութեր միկրոկարծրության բարձր արժեքներով (~ 700 կգ/մմ²), փոխել սխալների ջերմային ընդարձակման արժեքները առանց հիմնական բյուրեղային ֆազերի փոփոխության:

SYNTHESIS OF BIOACTIVE GLASS CRYSTAL MATERIALS IN THE $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ SYSTEM

M. R. HOVHANNISYAN¹ and N. B. KNYAZYAN²

¹“ENI” Institute of Electronic Materials RA
66/2, Vilnius Str., Yerevan, 0059, Armenia
E-mail: h-mkhitar@mail.ru

²M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, Argutyan Str., 2 Lane, Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: knigo51@mail.ru

Inorganic synthetic materials used in dentistry must contain the required chemical elements, in some cases, reproduce the required chemical and mineralogical composition of teeth, and have high physicochemical properties. The most promising of the bioactive materials are glass-crystalline materials (glass-ceramics), which are differing with their high physicochemical parameters. To develop new compositions of the initial glasses for glass-crystalline materials, the region of glass formation of the $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ system and the fusion diagram of the pseudo-binary section $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{-Al}_2\text{O}_3$ containing up to 30 mol% Al_2O_3 were studied. To initiate the process of directed crystallization and reduce the liquidus temperature, fluorides MgF_2 and CaF_2 are additionally introduced into the system, which also impart cariostatic and bactericidal properties to glass-ceramics. It was revealed that during the crystallization of the glasses of this section, silicates were formed: diopside $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$, consisting of continuous chains of SiO_4 tetrahedron (can be replaced by AlO_4 up to a ratio of 3:1), forsterite Mg_2SiO_4 with isolated SiO_4 groups (with an Al_2O_3 content up to 20 mol%), and also anorthite $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$, which forms a three-dimensional framework of SiO_4 and

AlO₄ tetrahedrons. It is shown that during heat treatment of glass and separation of mainly crystals with a three-dimensional structure, differing in different values of density and thermal expansion, it is possible to obtain glass-ceramics with a temperature coefficient of linear expansion (TCLE) equal to $(84-86) \cdot 10^{-7} 1/^{\circ}\text{C}$. It was revealed that at a $\text{MeF}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 \approx 0.5$ ratio it is possible to control the fluorine content in glass and obtain relatively low-melting glass-crystalline materials with increased micro-hardness values ($\sim 700 \text{ kg/mm}^2$), change the values of thermal expansion of glass-ceramics without changing the main crystalline phases.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Саркисов П.Д., Михайленко Н.Ю., Орлова Л.А. // Стекло и керамика, 2003, №9, с. 8.
- [2] Потапов О.В., Фокин В.М., Уголков В.Л., Суслова Л.Я., Филипович В.Н. // Физика и химия стекла, 2000, т. 26, №1, с. 39.
- [3] Bertolini M.J. // Journal of non-crystalline solids, 2005, 351(52-54), p. 3884.
- [4] Князян Н.Б. // Хим. ж. Армении, 2017, т.70, №4, с. 499.
- [5] Hafshejani, Tahereh Mohammadi // Journal of Controlled Release, 2017, 262, p. 317.
- [6] Clifford A., Hill R.G., Towler M.R., Wood D.J. // J. Mater. Sci., 2001. v. 36, p. 3955.
- [7] Оганесян М.Р., Оганесян Р.М., Князян Н.Б. // Вестник НПУА. Химические и природоохранные технологии, 2017, №2, с. 14.
- [8] Stamboulis A., Hill R.G., Law R.W.J. // Non-Crystalline Solids, 2004, v. 333, p. 101.
- [9] Горошков В.С., Савельев В.Г., Федоров Н.Ф. Физическая химия силикатов и других тугоплавких соединений. М., Высшая школа, 1988, 400 с.
- [10] Берри Л., Мейсон Б., Дитрих Р. Минерология: Теоретические основы. Описание минералов. Диагностические таблицы. М., Мир, 1987, 592 с.
- [11] Князян Н.Б. // Химия и материаловедение: Труды Кольского научного центра. 2018 (9). ч. 2, с. 48.
- [12] Shakhgildyan G.Yu, Lipatiev A.S., Vetchinnikov M.P. // Journal of Non-Crystalline Solids. 2018, v. 481, p. 634.
- [13] Оганесян М.Р., Князян Н.Б. // Вестник НПУА. Химические и природоохранные технологии, 2019, №1, с. 42.
- [14] Державин С.Н., Иванов А.В., Касимова С.С., Милуков Е.М. Микротвердость хрупких оптических материалов. Ташкент, Изд. Фан, 1983, 160 с.

ЛИКВАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В СТЕКЛАХ СИСТЕМЫ $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$

А. А. ЗАНГИНЯН и М. А ПОГОСЯН

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна НАН Республики Армения
Армения, Ереван, 0051, ул. Аргутяна, II пер., 10,
E-mail: ashotzzz@mail.ru

О неоднородном строении стекла было известно еще в начале двадцатого столетия по работам Тернера [1] и Гребенщикова [2]. Исследуя некоторые силикатные стекла, ими был сделан вывод, что стекла состоят из кремнекислородного скелета, пропитанного силикатами щелочных и щелочно-земельных металлов, которые могут быть подвержены выщелачиванию под воздействием кислот. В дальнейшем было установлено, что неоднородное строение характерно не только в случае силикатных [3, 4], но и боратных, фосфатных и смешанных составов стекол, что четко проявляется на электронно-микроскопических снимках. Было показано, что ликвационное строение стекла проявляется на ряде его свойств. В частности, в работе [5] показано, что оно обнаруживается на дилатометрических кривых при исследовании температур начала деформации ($T_{н.д.}$) и стеклования (T_g).

В одной из наших работ [6] на примере железо-боратных стекол было показано, что ликвация может проявить себя не только на дилатометрических, но и на дериватографических кривых.

В настоящей работе мы исследовали стеклообразование и ряд физико-химических свойств стекол системы $\text{LiPO}_3 - \text{B}_2\text{O}_3$. Данная система интересна тем, что стекла имеют высокие значения термического коэффициента линейного расширения (ТКЛР), достаточно легкоплавки и химически устойчивы, что позволяет разработать на их основе диэлектрические покрытия на алюминии и его сплавах для нужд электроники.

Стеклообразование определено при температуре 1200 °С. Оно ограничено при содержании B_2O_3 не более 60 мол.%. ТКЛР стекол меняется в пределах от 170 до $105 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$. Дериватографические (ДТА) исследования этих стекол показали, что в области температур стеклования кривая имеет ступенчатый характер, что указывает на неоднородное строение стекла.

ТКЛР измерялся на вертикальном кварцевом dilatометре "ДКВ5-А" по стандартной методике. Dilатометр калиброван с помощью образцовых мер второго разряда из монокристаллического корунда. Измерялись отожженные образцы размерами $\approx 50 \times 5 \times 5$ мм.

Температура начала деформации (под собственной нагрузкой) стекол $T_{нд}$ соответствовала температуре, при которой начинался обратный ход индикатора микрометра.

Дериватографические исследования проводились на дериватографе марки "Q-1500". Навеска образцов составила 700-1000 мг, скорость нагрева -10-15 °С/мин до температур 800-850°С.

Дериватографические (ДТА) исследования этих стекол показали, что в области температур стеклования кривая имеет ступенчатый характер, что указывает на неоднородное строение стекла. Как видно из рис. 1, ступенчатый характер хорошо проявляется для образцов с содержанием B_2O_3 – 40 и 50 мол. %. Такой вид кривой ДТА вполне ожидаем, поскольку исследованная нами система содержит два стеклообразователя, следовательно, в структуре исследованных стекол могут одновременно присутствовать трудно совместимые группы – тетраэдров $[PO_4]$, $[BO_4]$ и треугольников $[BO_3]$.

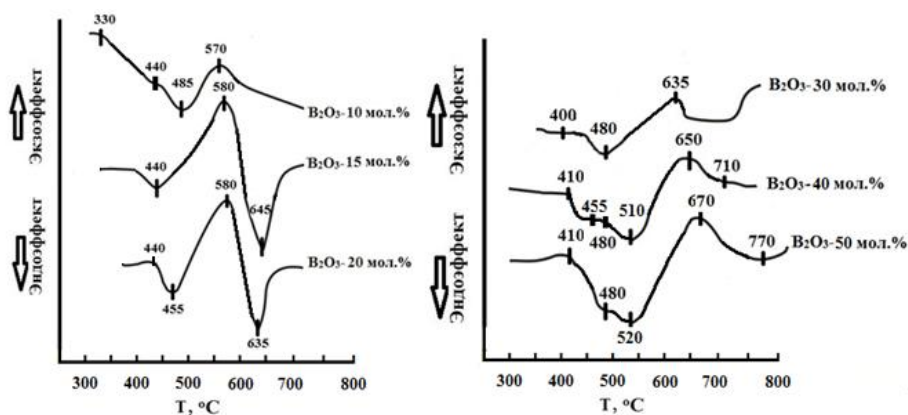


Рис. 1. Дериватограммы стекол системы $LiPO_3-B_2O_3$.

На рис. 2 представлены кривые термического расширения некоторых составов стекол в интервале температур от T_g до $T_{нд}$. Как видно, они имеют S-образный характер и по мере замены $LiPO_3$ на B_2O_3 усиливается проявление S-образности кривых.

Согласно данным авторов работы [3], о ликвационном характере натрийборосиликатных (НБС) стекол можно судить по величине температурного интервала (ΔT) между характеристическими температурами T_g и $T_{нд}$. У однофазных НБС стекол величина ΔT изменяется, как правило, в пределах от 40 до 60°С. В случае, когда изменение ΔT составляет 80÷100°С или более градусов, данное явление можно рас-

смагивать как достаточно надежное доказательство двухфазной структуры стекла при наличии в нем высоковязкого каркаса. Такой подход использован также в работе [7] при исследовании фазового разделения стекол системы $\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2-\text{Fe}_2\text{O}_3$.

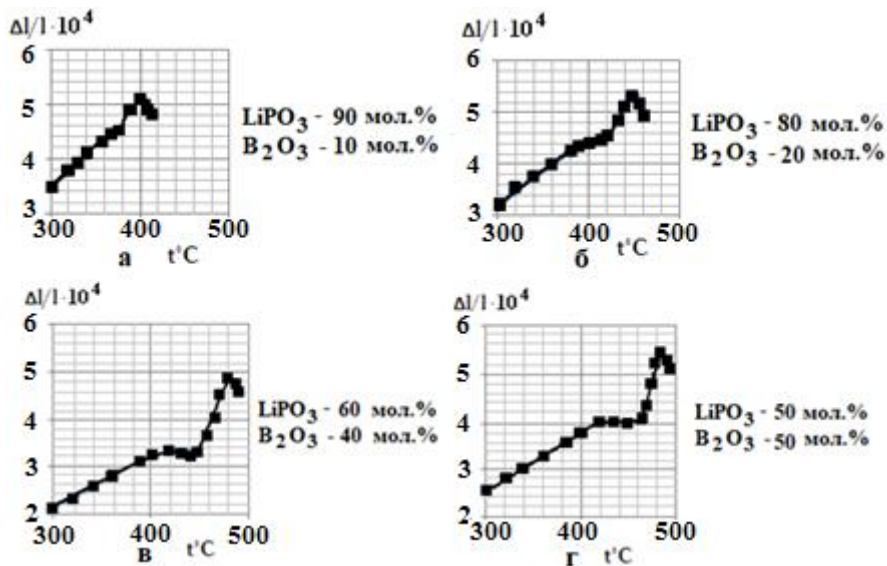


Рис.2. Кривые термического расширения стекол системы $\text{LiPO}_3 - \text{B}_2\text{O}_3$ в диапазоне температур стеклования и температур начала деформации.

Как видно из рис. 2, для изученных нами стекол величина ΔT изменяется в пределах $20 \div 65^\circ\text{C}$. Различие исследованных и боросиликатных стекол связано с их значительной легкоплавкостью по сравнению с НБС стеклами. Следует также отметить, что измерение ТКЛР синтезированных стекол проводили без предварительной термообработки в области температур стеклования. В исследованных стеклах более показателен вид S-образности кривых термического расширения в интервале температур T_g и $T_{нд}$.

Для подтверждения факта неоднородного строения исследованных стекол на основе характеров дериватографических и дилатометрических кривых были проведены электронно-микроскопические исследования микроструктуры трех составов стекол.

Электронно-микроскопические снимки представлены на рис. 3. Снимки были сделаны в Институте физических исследований в Аштараке с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) "VEGA TS 5130MM (Tescan)". Условия измерений: ускоряющее напряжение: 20 кВ; ток электронного зонда: $10 \div 100 \text{ nA}$; вакуум: $5 \times 10^{-5} \text{ Torr}$. Образцы перед помещением в микроскоп протирались спиртом, на их поверхности напылялся металл, который заземлялся для снятия зарядов от электронного зонда.

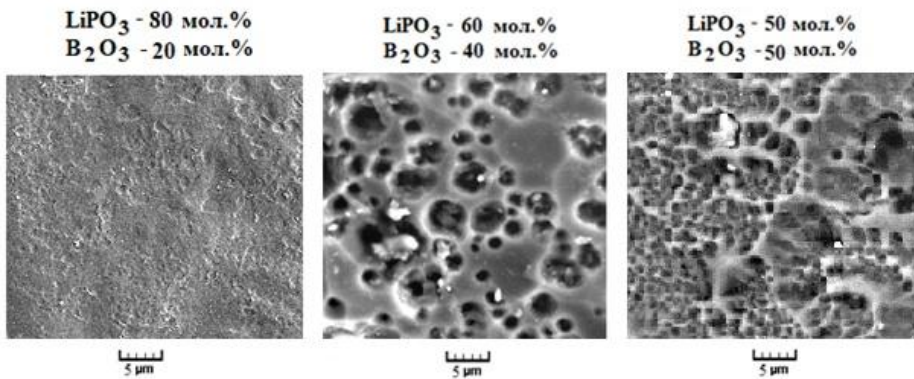


Рис. 3. Электронно-микроскопические снимки трех составов стекол системы $\text{LiPO}_3 - \text{B}_2\text{O}_3$.

Как видно из рисунка, первый образец с содержанием B_2O_3 – 20 мол.% имеет более однородное строение. Размеры неоднородностей не превышают 1-2 микрометра. На втором рисунке неоднородность строения выражена ярче. Каплевидная фаза со средними размерами от 2 до 5 микрон (по всей вероятности, боратная составляющая стекла) приблизительно занимает около 40% площади снимка, что хорошо совпадает с концентрацией B_2O_3 в стекле. На третьем снимке, где соотношение $\text{LiPO}_3 / \text{B}_2\text{O}_3$ в стекле = 50/50, каплевидная фаза растекается и происходит взаимопроникновение фосфатной и боратной составляющих стекла.

Таким образом, проявление в дериватографических и дилатометрических исследованиях синтезированных стекол S-образность формы кривых в области размягчения стекол указывает о наличии процессов ликвации в стеклах изученной системы.

ԼԻՎԿԱՅԻՈՆ ԵՐԵՎՈՒՅԹՆԵՐԸ $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՊԱԿԻՆԵՐՈՒՄ

Ա. Ա. ԶԱՆԳԻՆՅԱՆ և Մ. Ա. ՊՈՂՈՍՅԱՆ

Փամանակակից տեխնոլոգիաների առաջընթացը հիմնված է նոր նյութերի սինթեզման և առկա նյութերի կատարելագործման վրա: Նոր սարքերի ստեղծումն անհնար է պատկերացնել, առանց յուրօրինակ հատկություններով նյութերի սինթեզման: Այս տեսանկյունից ապակիներն անփոխարինելի են, քանի որ հնարավոր է լայնորեն փոփոխել քիմիական կազմը, հետևաբար նաև ֆիզիկաքիմիական հատկությունները:

Ապակու անհամասեռ կառուցվածքի մասին հայտնի էր դեռ քսաներորդ դարի սկզբից: Ուսումնասիրելով սիլիկատային որոշ ապակիներ՝ պարզված է, որ դրանք բաղկացած են սիլիցիումա-թթվածնային կմախքից, որում որպես մոդիֆիկատորներ կարող են լինել ալկալիական և հողալկալիական մետաղների կատիոնները, որոնք կարող են լուծահանվել ենթարկվել թթուների ազդեցության տակ: Ներկայումս պարզված է, որ անհամասեռ կառուցվածքը բնորոշ է ոչ միայն սիլիկատային, այլ նաև բորատային և ֆոսֆատային ապակիներին, ինչը հաստատված է ապակիների էլեկտրոնամիկրոսկոպային հետազոտություններով: Բացահայտված է, որ լիկվացիան արտահայտվում է նաև ապակիների մի շարք ֆիզիկաքիմիական հատկություններում՝ դիլատոմետրիկ կորերի

վրա, ապակիների ապակիացման և դեֆորմացիայի ջերմաստիճանների ուսումնասիրման ժամանակ:

Այս աշխատանքում բերված են $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ համակարգի ապակիների դերիվատո-դրաֆիկ և դիֆուզիոն կորերը տարբեր բաղադրությունների համար, որոնց փոփոխման բնույթը վկայում է նրանցում լիկվացիոն պրոցեսների առկայության մասին: Լիկվացիոն պրոցեսների առկայության փաստը հաստատված է նաև էլեկտրոնային միկրոսկոպիկ հետազոտություններով:

PHASE SEPARATION PROCESSES IN GLASSES OF $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ SYSTEM

A. A. ZANGINYAN and M. A. POGHOSYAN

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
Bld.10, Lane 2, Argutyan Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: ashotzz@mail.ru

The development of modern technology is closely connected with the synthesis of new and the improvement of existing materials. It is impossible to imagine creating new devices without materials with unique properties. In this sense, glasses are indispensable due to the fact that it is possible to vary the chemical composition in a very wide range, as well as in view of the very interesting features of the vitreous state.

The heterogeneous structure of glass was known at the beginning of the twentieth century. The study of some silicate glasses showed that they consisted of a silicon-oxygen skeleton, saturated with silicates of alkali- and alkaline earth metals, which can be susceptible to acid leaching. Later it was found that the heterogeneous structure is typical not only of silicate, but also of borate, phosphate and mixed compositions of glasses, which is clearly shown in electron-microscopic images. It was shown that the phase separation could be seen also in a number of its properties. In particular, it is found on dilatometric curves, when studying the temperatures of deformation and glass transition.

This work presents the studies of glass formation, differential thermal analysis and thermal coefficient of linear expansion for several compositions of $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ system. The changes of these properties depending on the composition indicate the presence of phase separation processes, which is also confirmed by electron microscopic pictures.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Turner W.E.S. // J. Soc. Glass Techn., 1925, v. 9, p. 147.
- [2] Гребеничиков И.В. Стрoение стекла, Сборник. Гостехиздат, 1933, с. 101.
- [3] Андреев Н.С., Мазурин О.В., Порай-Кошиц Е.А., Роскова Г.П., Филипович В.Н. Явление ликвации в стеклах, Изд. «Наука», Ленингр. отд., Л., 1974, с. 220.
- [4] Аппен А.А. Химия стекла. Л., Химия, 1970, с. 352.
- [5] Двухфазные стекла: структура, свойства, применение / Под. ред. Б.Г.Варшала. Л., Наука, 1991, 276 с.
- [6] Погосян М.А. Материалы научных статей пятой год. научн. конференции Российско-Армянского (Славянского) университета, Ереван, 2010, с. 76.
- [7] Конон М.Ю. Автореф. диссертации на соискание уч. ст. к.т.н.: “Фазовое разделение и физико-химические свойства стекол системы $\text{Na}_2\text{O-B}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ”. Санкт-Петербург, 2016, с. 22.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕКЛООБРАЗОВАНИЯ И НЕКОТОРЫХ
СВОЙСТВ СТЕКОЛ СИСТЕМЫ $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$

А. А. ЗАНГИНЯН

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна НАН Республики Армения
Армения, 0051, Ереван, ул. Аргютяна, II пер., 10
E-mail: ashotzz@mail.ru

Развитие современной техники неразрывно связано с созданием новых материалов. Появление современной сложнейшей электронной и радиотехнической аппаратуры связано с созданием новых материалов с уникальными свойствами. В этом смысле важную роль имеют стёкла, которые благодаря возможности широкого варьирования химического состава и особенностей стеклообразного, аморфного состояния могут обладать новыми ценными свойствами.

Значительный интерес представляют и щелочные фторфосфатные, стёкла. На их основе разрабатываются оптические, дозиметрические стёкла, стёкла с высокой ионной проводимостью. Наиболее интересное и важное применение они могут найти в лазерной технике (создание материалов с высокой лучевой прочностью), в области получения стекол с переменным показателем преломления и т.д.

Они являются весьма перспективными основами для создания материалов с согласованными температурными коэффициентами линейного расширения (ТКЛР) с такими металлами, как медь, алюминий и сплавов на их основе. Металлические подложки с диэлектрическим покрытием применяют в целях получения высокой теплопроводности, для создания малогабаритных нагревательных элементов и нанесения на них тонкопленочных интегральных микроструктур. Электрическая энергия, подаваемая в микросхему, частично накапливается в емкостных и индуктивных элементах, а частично рассеивается в виде тепла. Если бы тепло не рассеивалось в окружающую среду, температура тонкопленочных структур могла бы возрасти неограниченно и приводить к термическому разрушению соответствующих элементов микросхем. Чтобы избежать подобной ситуации подложка микросхемы должна обладать высокой теплопроводностью, что обеспечит эффективный отвод

тепла от структур микросхемы. Лучшими материалами в этом смысле могут быть металлы. Однако сложность изготовления такой конструкции состоит в том, что достаточно трудно получить изоляционный слой, сочетающийся по значению ТКЛР подложки [1].

Целью данной работы является исследование стеклообразования и некоторых физико-химических свойств стекол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ для дальнейшего использования их в качестве основы для разработки диэлектрических покрытий на подложках из алюминия, меди и нержавеющей стали.

Область стеклообразования в указанной системе была исследована при варке стекол в количестве 25-30 г при температуре 1200°C , с выдержкой при этой температуре в течение 15 мин. В качестве варочного сосуда использовались стеклоуглеродные тигли, полученные расплавы отливались на холодную металлическую плиту. Отжиг образцов проводили в муфельной печи при температурах $250\text{-}350^\circ\text{C}$ в зависимости от состава стекла. В качестве исходного реактива использовали LiPO_3 , синтезированный нами из соответствующих эквимолекулярных количеств Li_2CO_3 квалификации «ос.ч.» и ортофосфорной кислоты марки «А» по ГОСТ 10678-76. Соответствие синтезированного материала составу LiPO_3 проверялось методом химического анализа. Использовался также NaF квалификации «ос.ч.».

Исследования показали, что область стеклообразования в указанной системе ограничивается при содержании 60 мол. % NaF. Расплавы с большим содержанием NaF кристаллизуются при отливке на холодную металлическую плиту. В продуктах кристаллизации расплавов присутствует в основном фторид натрия NaF совместно с незначительным количеством кристаллов LiPO_3 . Ранее в работе [2] нами определена область стеклообразования указанной системы при варке 1000°C , которая ограничена при содержании 50 мол.% NaF. Для создания покрытий на разные подложки важными являются значения величин ТКЛР. В работе исследованы изменения ТКЛР стекол в зависимости от состава на dilatометре "ДКВ5-А" по стандартной методике. На рис.1. показана зависимость величины ТКЛР и dilatометрической температуры начала деформации ($T_{\text{нд.}}$) от содержания фторида натрия.

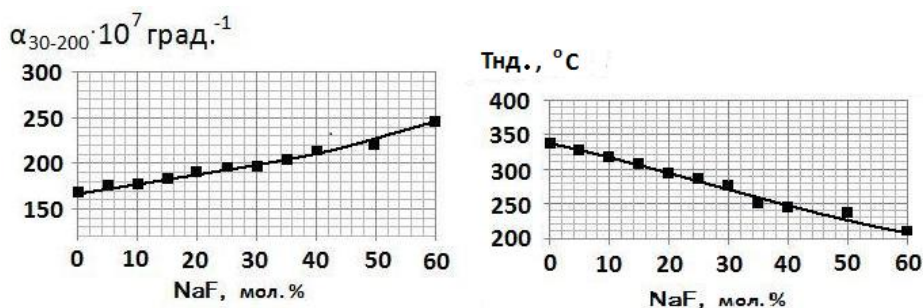


Рис. 1. Изменение ТКЛР и дилатометрической температуры начала деформации стекол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ в зависимости от состава.

Как видно из графиков, по мере увеличения концентрации NaF ТКЛР стекол почти линейно увеличивается до границы области стеклообразования. Температуры начала деформации стёкол, как и ожидалась исходя из характера изменения ТКЛР, закономерно уменьшаются. Такой характер изменения ТКЛР и $T_{нд}$ легко объясняется исходя из имеющихся в литературе установленных представлений [3,4] о строении щелочных фосфатных и фторфосфатных стекол на примере системы $\text{NaPO}_3\text{-NaF}$. Показано, что введение фторида щелочного металла в фосфатную матрицу приводит к образованию концевых групп P-O-Na и P-F, с деполимеризацией и ослаблением структуры стекол, что и отражается на характере изменения значений ТКЛР и $T_{нд}$.

На рис. 2 показаны изменения плотности, определенные гидростатическим взвешиванием в дистиллированной воде и мольных объемов стёкол исследованной системы.

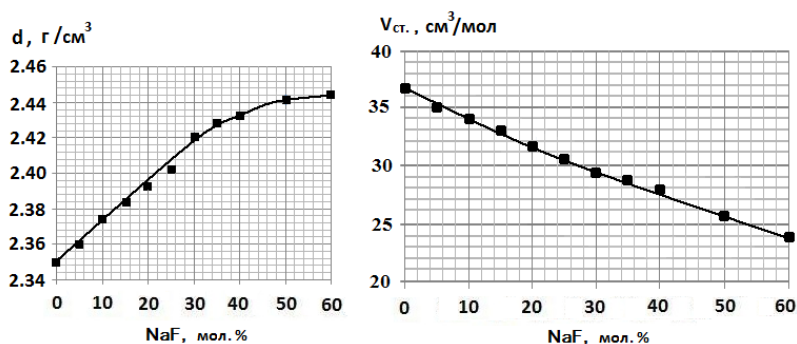


Рис. 2. Изменение плотности и мольного объема стекол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ в зависимости от состава.

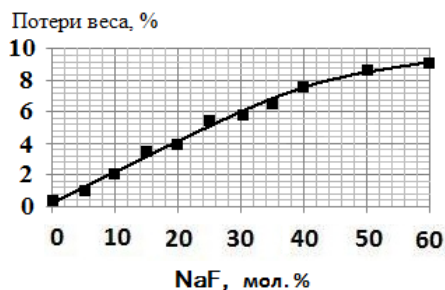


Рис. 3. Химическая устойчивость стекол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$.

Увеличение плотности стёкол, действительно, свидетельствует об укорочении длины Р-О-Р цепей матричного метафосфатного стекла и о более плотной упаковке коротких щелочнофосфатных и фторфосфатных цепей. Неожиданное повышение плотности при введении NaF связано со структурными изменениями, связанными более плотной упаковкой структурных групп. Об уплотнении структуры свидетельствует и уменьшение мольного объема стёкол. Процесс уплотнения структуры не приводит к ее упрочнению, о чем свидетельствуют изменения ТКЛР и $T_{\text{нд}}$. Это подтверждается и кривой химической устойчивости (рис. 3), которая определялась по величине потерь веса монолитных образцов стёкол при их выдержке в дистиллированной воде в течение 10 мин. Сравнительно низкая химическая устойчивость этих стёкол не позволяет их использовать на практике. Нами установлено, что низкая химическая устойчивость стекол препятствует более точному определению плотности путем гидростатического взвешивания в дистиллированной воде. Этим объясняется некоторое отличие величины плотности исходного LiPO_3 стекла, приведенное в нашей ранней работе [2]. В этой же работе показано, что с использованием небольших добавок определенных компонентов можно довести химическую устойчивость конкретных составов практических стёкол до уровня третьего гидролитического класса.

На дериватографических кривых стёкол (рис. 4.) имеется один ярко выраженный экзотермический эффект при температуре 450°C для исходного литийметафосфатного стекла, максимум которого постепенно перемещается в область низких температур (370°C) по мере увеличения концентрации NaF в стекле. Такая картина хорошо согласуется с остальными свойствами стёкол. Повышение их легкоплавкости при введении NaF снижает и температуру кристаллизации стекол из-за повышения подвижности структурных единиц при более низких температурах.

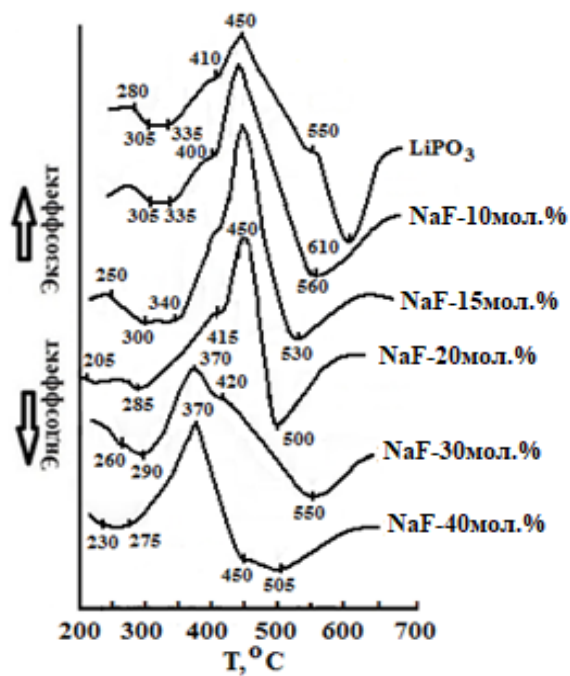


Рис. 4. Дериватогаммы стекол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$.

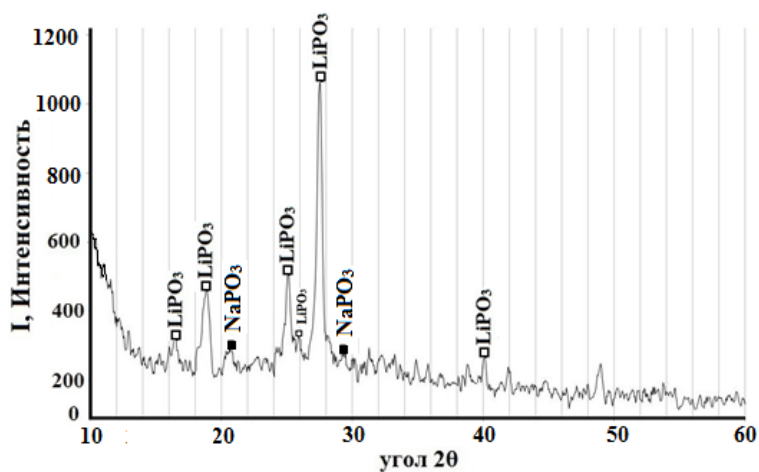


Рис. 5(а). Рентгенограмма закристаллизованного образца стекла состава (в мол. %) $\text{LiPO}_3\text{-85, NaF-15}$.

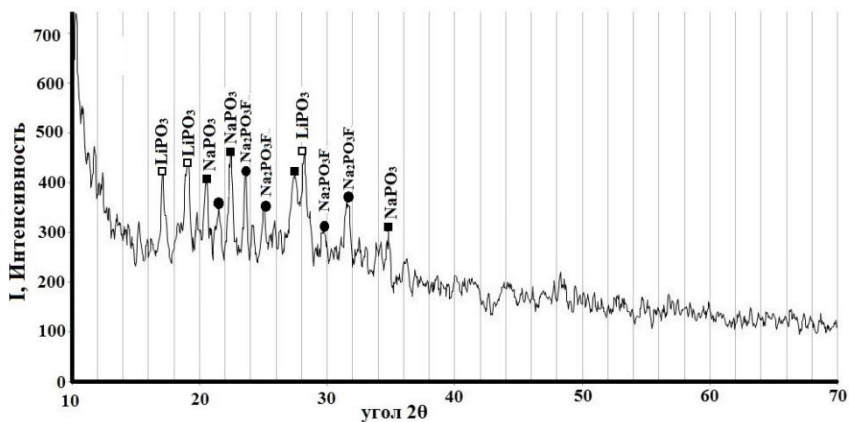


Рис. 5(б). Рентгенограмма закристаллизованного образца стекол состава (в мол. %) LiPO_3 -80, NaF -20.

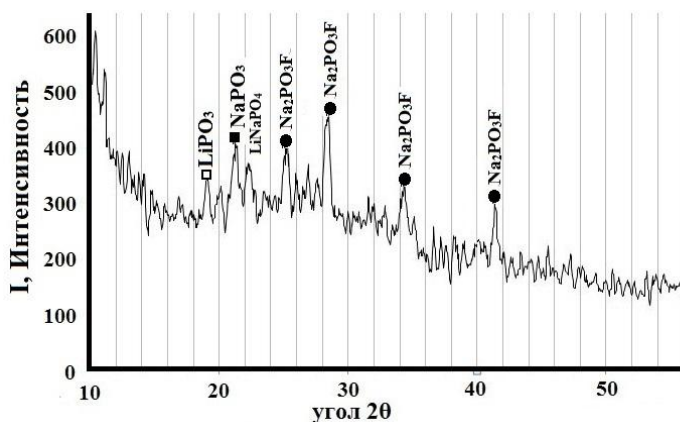


Рис. 5(в). Рентгенограмма закристаллизованного образца стекол состава (в мол. %) LiPO_3 -60, NaF -40.

При температурах экзоэффектов стекла подверглись термообработке, и полученные продукты кристаллизации исследовались методом рентгенофазового анализа. Рентгенограммы закристаллизованных стекол показали, что по мере увеличения концентрации фторида натрия до 15 мол.% (рис. 5(а)) в продуктах кристаллизации стекол основной фазой является LiPO_3 . Начиная с 20 мол.% (рис. 5(б)) NaF на рентгенограммах начинают появляться пики, соответствующие метафосфату натрия, одновременно сохраняются и пики метафосфата лития, но со значительно меньшими интенсивностями. С увеличением концентрации фторида натрия до 40 мол.% такое состояние сохраняется. На рентгенограммах наблюдаются очень слабые новые пики, которые можно приписать монофторфосфату натрия ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$, рис. 5(в)). Нельзя исключить также вероятность образования ортофосфата натрия, хотя на рентгенограммах его наличие трудно определить.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что в системе $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ с введением NaF происходит деполимеризация литий-метафосфатной пространственной цепи благодаря образованию концевых групп P-O-Na и P-F . Это значительно ослабляет структуру, что проявляется на свойствах стекол. Аналогичным является поведение фторида и, по данным работ [3,4], в стеклах системы $\text{NaPO}_3\text{-NaF}$ и $\text{NaPO}_3\text{-LiF}$. Авторы работ [5-8] утверждают об образовании в структуре стекол этих систем комплексов метафосфат-фторид щелочного металла типа $\text{Me}_2[\text{PO}_3\text{F}]$. Вероятно, в структуре стекол исследованной нами системе также возможно образование структурных мотивов типа $\text{LiNa}[\text{PO}_3\text{F}]$, учитывая близость исследованных систем.

$\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԱՊԱԿԵԳՈՅԱՑՄԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱՊԱԿԻՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Ա. ԶԱՆԳԻՆՅԱՆ

Ժամանակակից աշխարհում դժվար է պատկերացնել տեխնիկայի և տեխնոլոգիայի առաջընթացը առանց ապակիների: Ապակիները շատ կարևոր տեղ են զբաղեցնում նյութաբանությունում իրենց մի շարք յուրահատուկ հատկությունների շնորհիվ, որոնք հնարավոր է փոփոխել շատ լայն տիրույթներում, փոփոխելով քիմիական կազմը:

Ավանդական սիլիկատային, բորոսիլիկատային և այլ ապակիների հետ միասին ալկալիական ֆտորոֆոսֆատային ապակիները մեծ հետաքրքրություն են առաջացնում: Ապակիների այս տեսակները լայնորեն օգտագործվում են գիտության և տեխնոլոգիայի տարբեր ճյուղերում, ինչպիսիք են օպտիկան, էլեկտրոնիկան, լազերային տեխնոլոգիաները (բարձր ճառագայթակայունությունը նյութերի ստեղծում), զոգիմետրական գործիքները, պինդ էլեկտրոլիտները և այլն:

Աշխատանքում ներկայացված է $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ համակարգում որոշված ապակեգոյացման տիրույթը: Ուսումնասիրվել են ապակիների գծային ընդարձակման ջերմաստիճանային գործակցի (α_L), դիլատոմետրիկ փափկեցման ջերմաստիճանի, խտության և մոլային ծավալի կախվածությունը դրանց բաղադրությունից: Դիֆերենցյալ ջերմային և ռենտգենֆազային անալիզների օգնությամբ պարզվել են ապակիների բյուրեղացման հետևանքով առաջացած միացությունները: Ապակիներում NaF-ի ավելացումը լիթիում-մետաֆոսֆատային հիմքին բերում է նրա տարածական ցանցի դեպոլիմերացմանը և կառուցվածքի թուլացմանը:

GLASS FORMATION AND SOME PROPERTIES OF $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ SYSTEM

A. A. ZANGINYAN

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA

Bld.10, Lane 2, Argutyan Str., Yerevan, 0051, Armenia

E-mail: ashotzz@mail.ru

It is impossible to imagine the progress of modern technologies without the synthesis of new and the improvement of existing materials. These materials must have unique properties which could be controlled. In this sense, glasses are indispensable due to the fact that it is possible to vary the chemical composition in a very wide range, as well as in view of the very interesting features of the vitreous state.

Along with traditional silicate, borosilicate and other glasses, alkaline fluorophosphate glasses are of great interest. These types of glasses are widely used in various branches of science and technology, such as optics, electronics, laser technologies (creation of materials with high radiation resistance), dosimetric instruments, solid electrolytes, etc.

The article describes glass formation in $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ system, along with several physicochemical properties, such as differential thermal analysis, thermal coefficient of linear expansion, deformation temperature, chemical resistance, density and molar volume. Differential thermal and X-ray structural analyses revealed compounds formed during glass crystallization. The addition of NaF to the lithium metaphosphate base leads to its depolymerization and weakening of the structure.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Николаева Л.В., Борисенко А.И. Тонкослойные стеклоэмалевые и стеклокерамические покрытия. Л., 1980, с. 88.
- [2] Зангинян А.А., Погосян М.А. Исследование и разработка диэлектрического покрытия на подложке из алюминия и его сплавов на основе стекол литийметафосфатной системы. Вестник НПУА, Химические и природоохранные технологии, 2016, №1, с. 44.
- [3] Ильин А.А., Пронкин А.А. // Физ. и хим. стекла, 1995, т. 21, №1, с. 123.
- [4] Соколов И.А., Тарлаков Ю.П., Нараев В.Н., Пронкин А.А. // Физ. и хим. стекла, 1998, т. 24, №6, с. 795.
- [5] Westman A.E.R., Murthy M.K. // J. Amer. Cer. Soc., v.47, №8, 1964, p. 375.
- [6] Бухалова Г.А., Мардирасова И.В. // Журнал неорг. химии, т. 11, вып. 1, 1966, с. 160.
- [7] Соколов И.А., Мурын И.В., Крийт В.Е., Горяинова А.Я., Пронкин А.А. Строение анионной матрицы щелочных фосфатных стекол. Вестник Санкт-Петербургского университета, сер. 4, вып. 4, 2012, с. 54.
- [8] Киприанов А.А., Карпущина Н.Г. // Физика и химия стекла, т. 32, №1, 2006, с. 3.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

STUDY OF PEPTIDES BIOACTIVITY SYNTHESIZED ON THE BASIS OF (S)- α -ALLYLGLYCINE NON-PROTEIN AMINO ACID

T. H. SARGSYAN^{a,b} A. M. HOVHANNISYAN^a,
A. S. SARGSYAN^{a,b} and G. F. MKRTCHYAN^a

^aYerevan State University

1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia

^bThe Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

E-mail: tatev-sargsyan-1984@mail.ru

To identify peptides bioactivity, 2 di- and 4 tripeptides containing a non-protein amino acid (S)- α -allylglycine (2-aminopent-4-enovic acid) were synthesized. Microbiological studies have revealed that N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine, N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycylglycine, N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine peptides suppress the growth of *gram negative*: *E. coli*, *C. freundii*, *S. marcesens*, *S. typhimurinum*, *Erwinia sp.*, *P. putida* and *gram positive* *B. flavum*, *B. lactofermentum*, *B. subtilis* strains.

The studied peptide N-tert-butyloxycarbonylglycyl-(S)- α -allylglycyl glycine is an inhibitor of the branched-chain amino acid aminotransferases.

Tabl. 4, references 12.

Introduction. The detection and design of new physiologically active compounds are based on the synthesis of low molecular weight compounds and the study of their interaction with cellular macromolecules. The expediency of using low molecular weight preparations depends on the low probability of their adverse events (immune response, allergic reactions, etc.). Peptides consisting of non-protein amino acids are low molecular weight compounds that due to their structural properties have the potential to interact with proteins and other cellular macromolecules. Physiologically active peptides are successfully used in pharmaceuticals to develop new drugs [1]. From this viewpoint, the synthesis and study of new non-protein amino acids and peptides are considered an urgent task today [2, 3].

Currently, there are around 60-70 approved peptide drugs in the global market, with 100-200 more in clinical trials, 400-600 more in pre-clinical studies and possibly hundreds to thousands more on the laboratory bench. It should be mentioned that most of them contain non-proteinogenic amino acid moieties [4]. There are well-known medicinal preparations obtained on the basis of synthetic peptides that are used in the following diseases: hypertension, type 2 diabetes, postmenopausal osteoporosis, paget's disease, hypercalcaemia, advanced prostate cancer, acromegaly, carcinoid syndrome, central diabetes insipidus [5].

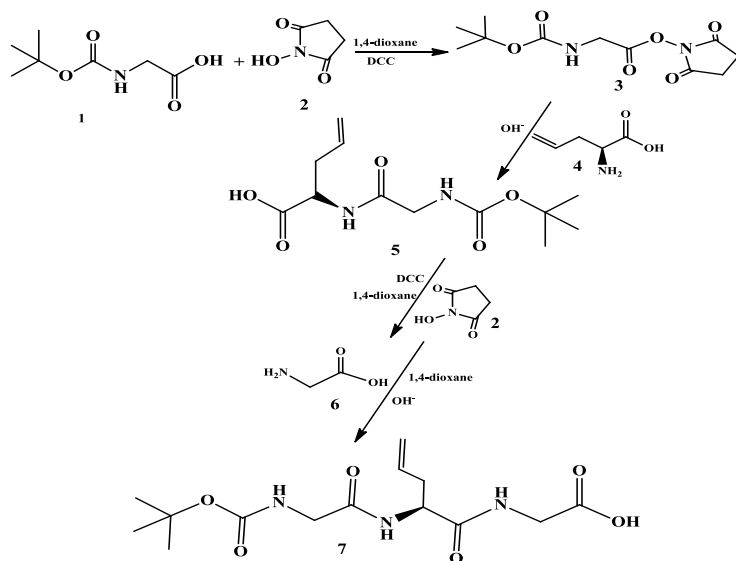
Another important issue is the selection of biological targets for the study of the bioactivity of non-protein amino acids and peptides based thereon. It is well-known that many pathological disorders are the result of disturbances in the regulatory mechanisms of enzymes, which can be considered targets for drugs [1].

Results and Discussion. Taking into account the above mentioned, we have aimed at studying the effect of peptides consisting of a non-protein amino acid (*S*)- α -allylGly on the growth of gram positive and gram negative bacteria, as well as their interaction with such enzymes as aminotransferases and serine proteases, which perform important functions in the cell. The change in the activity of these enzymes often leads to various diseases, and therefore they are targets for the development of drugs.

To complete the list, it is envisaged to select 5 peptides synthesized on the basis of a non-protein amino acid (*S*)- α -allylGly and to implement the synthesis of one more new undescribed in the literature N-t-BOC-Gly-(*S*)- α -allylGly-Gly tripeptide.

The synthesis of peptides was carried out by the method of the activated esters in a solution. The method is distinguished by its simplicity and allows to obtain final products in good yields and with high purity [6].

Scheme



At the first stage, with the help of dicyclohexylcarbodiimide from N-tert-butyloxycarbonylglycine (1) its succinimide ether (2) was obtained, transformed by condensation with (S)-α-allylGly non-protein amino acid in alkaline aqueous-organic medium into the corresponding dipeptide - N-t-BOC-Gly-(S)-α-allylGly (4), then the dipeptide was converted into succinimide ester (5), transformed by condensation with Gly in alkaline aqueous-organic medium into the corresponding tripeptide - N-t-BOC-Gly-(S)-α-allylGly-Gly (Scheme).

Using the above mentioned scheme, the quantitative syntheses of BOC-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycine, BOC-glycyl-(S)-α-allylglycine, BOC-glycyl-(S)-α-allylglycyl-(S)-alanine, BOC-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycyl-glycine, BOC-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycyl-(S)-alanine peptides were carried out [7].

The following strains were selected for the study of the microbiological activity of the synthesized peptides:

Gram negative bacteria: *E. coli*, *C. freundii*, *S. marcesens*, *S. typhimurinum*, *Erwinia sp.*, *P. Putida*;

Gram positive bacteria: *B. flavum*, *B. lactofermentum*, *B. Subtilis*.

It should be noted that among the strains used were pathogenic cultures (*S. typhimurinum*), bacteria causing plant rot (*Erwinia sp.*). The cultures of different genotypes in the test cultures (strains of *E. coli*, *Erwinia sp.*, *Brevibacterium*) allow to clarify the prospects for using the studied non-protein amino acids and peptides as antimetabolites for obtaining new industrial strains.

The spore-forming bacteria (*B. subtilis*) were used to determine the sporicidal properties in the test substances. At the same time, the use of these

and a number of other strains (*S. marcescens*, *E. coli*, *P. putida*) allows to identify new substances for the fight against bacteria causing food rot.

Currently, the spread of antibiotic-resistant pathogens is a real threat, which requires the search for new both natural and synthetic antibacterial drugs. From this viewpoint, non-protein amino acids and peptides based thereon are promising, because peptides with antimicrobial activity isolated from the living organisms often contain non-protein amino acids. It is obvious that the production of new non-protein amino acids and peptides and the studies of their interactions with enzymes will help to determine the mechanisms of their impact [8].

Enzymes. Enzymes such as aminotransferases (branched-chain amino acid and aromatic amino acid aminotransferases), serine proteases (trypsin, proteinase K) that play an important role in various cellular pathologies have been selected for the study. Aminotransferases play a key role in the cellular exchange of nitrogen. Many processes in the body, such as blood clotting, immune response, inflammatory processes, as well as proteolysis of protein chains proceed with the help of serine proteases. Besides, serine proteases are a major factor in the formation of a number of viral capsids such as hepatitis C, herpes and Dengue viruses.

Disturbances in the activity of these enzymes often lead to various diseases that can be targets for the development of drugs [8].

Table 1

Effect of peptides on the growth of gram negative bacteria

Test substances	<i>E.coli</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>Erwinia sp.</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. putida</i>
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine	+	+	+	+	+	+
N-t -BOC-glycyl-(S)- α -allylglycine	-	-	-	-	-	-
N-t -BOC-glycyl-(S)- α -allylglycylglycine	-	-	-	-	-	-
N-t-BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine	-	-	-	-	-	-
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycylglycine	+	+	+	+	+	+
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine	+	+	+	+	+	+

As it can be seen from the Table, BOC-(S)-alanine-containing peptides inhibit the growth of the studied strains and BOC-glycine-containing peptides do not affect the growth of bacteria. The study showed that further increase in the peptide chain did not affect the inhibition, nor did it increase the inhibition of the bacterial growth.

Table 2

Effect of peptides on the growth of gram positive bacteria

Test substances	<i>B. flavum</i> E531	<i>B. lactofer-</i> <i>mentum</i> НИТИА 88	<i>B.</i> <i>subtilis</i>	<i>Bacillus sp.</i> (thermophile)
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine	+	+	+	+
N-t-BOC-glycyl-(S)- α -allylglycine	–	–	–	–
N-t-BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl glycine	–	–	–	–
N-t-BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)- alanine	–	–	–	–
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl glycine	+	+	+	+
N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine	+	+	+	+

The same pattern is observed for gram positive bacteria, where BOC-(S)-alanine-containing peptides inhibit the growth of the studied strains and BOC-glycine-containing peptides do not affect the growth of bacteria. As a result of the study, it was found that further increase in the peptide chain did not affect the growth inhibition, nor did it increase the inhibition of the bacterial growth.

At the next stage, the effect of peptides on the activity of enzymes was investigated. The branched-chain amino acid and aromatic amino acid aminotransferases and serine proteases (trypsin and proteinase K) were selected as enzymes. The data are presented in Tables 3 and 4.

Table 3

Effect of peptides on aminotransferases

Peptides containing non-protein amino acids (1 mmol/L)	Branched-chain amino acid aminotransferases		Aromatic amino acid aminotransferases	
	Inhibitio n, %	IC ₅₀ mmol/L	Inhibitio n, %	IC ₅₀ mmol/L
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine	25.8	>5	15.0	>5
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycine	27.5	>5	13.0	>5
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl glycine	47.5	1.5	17.7	3
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)- alanine	13.2	>5	5.0	>5
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl glycine	-0.6	–	-11.8	–
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)- alanine	0	–	0	–

It can be concluded from the analysis of Table 3 that both BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine and BOC-glycyl-(S)- α -allylglycine dipeptides somehow inhibit the activity of aminotransferases. However, as a result of

the determination of IC_{50} it was found that 50% inhibition occurred with the peptides concentration over 5 $mmol/L$.

In the case of tripeptides, the situation changes drastically. At a concentration of 1 $mmol/L$ BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl glycine inhibits the activity of the branched-chain amino acid aminotransferases by 47.5%. Further increase of the concentration up to 1.5 $mmol/L$ leads to the inhibition of the enzyme by 50%. At a concentration of 1 $mmol/L$ the activity of the aromatic amino acid aminotransferases is inhibited by 17.7%. 50% Inhibition occurs at a concentration of 3 $mmol/L$.

Table 4

Effect of peptides on serine proteases

Peptides containing non-protein amino acids	Trypsin		Proteinase K	
	Inhibition, %	IC_{50} $mmol/L$	Inhibition, %	IC_{50} $mmol/L$
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine (3.3 $mmol/L$)	3	>5	12	>5
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycine (3.3 $mmol/L$)	12	>5	15	>5
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl glycine (3.3 $mmol/L$)	10	>5	5	>5
BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine (3.3 $mmol/L$)	5	>5	10	>5
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl glycine (3.3 $mmol/L$)	0	–	0	–
BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine (3.3 $mmol/L$)	0	–	0	–

It can be concluded from the analysis of the Table that among the studied compounds BOC-glycine-containing peptides have a certain inhibitory effect, but the value of IC_{50} in all studied substances exceeds the value of 5 $mmol/L$. Subsequently, the studied peptides do not show high activity in inhibiting serine proteases.

Thus, the study of the bioactivity of peptides containing a non-protein amino acid (S)- α -allylglycine showed that N-t-BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycine, BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl glycine, BOC-(S)-alanyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine peptides inhibited the growth of gram positive and gram negative bacteria. Tripeptide BOC-glycyl-(S)- α -allylglycyl glycine at a concentration of 1.5 mol/L inhibits the growth of the branched-chain amino acid aminotransferases and at a concentration of 3 mol/L – the growth of the aromatic amino acid aminotransferases by 50%.

Experimental part - 1H NMR spectra were recorded on a “Varian Mercury 300VX” device with an operating frequency of 300.08 MHz in a solution of DMSO- D_6/CCl_4 1/3 using the method of double resonance. TLC was conducted on “Silufol UV-254” plates in a mixture of chloroform-ethyl acetate-methanol (4:4:1), developer – chlorotoluidine.

Synthesis of *N*-tert-butoxycarbonylglycine succinimide ester (3). 0.218 g (1.058 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide, preliminary dissolved in 3 mmol of dioxane was added at 0°C to 0.175 g (1.0 mmol) of *N*-tert-butyloxycarbonylglycine (**1**) and 0.127 g (1.104 mmol) of *N*-hydroxysuccinimide (**2**) in a mixture of 6 mmol of dioxane and 3 mmol of methylene chloride. The reaction mixture was stirred for ~ 2 h at 0°C and left overnight in a refrigerator.

The analysis was performed by TLC [SiO₂, CHCl₃/ethyl acetate/CH₃OH (4:2:1), developer – chlorotoluidine]. The precipitate formed was filtered off, the solvent distilled off on a rotary evaporator, and the precipitate crystallized from a mixture of ethyl acetate hexane (1:2). Yield – 0.25 g (75%).

***N*-tert-butoxycarbonylglycyl-(*S*)- α -allylglycine (5).** The resulted succinimide ether **3** was used at the next stage of dipeptide synthesis. In a flat-bottomed flask with a magnetic stirrer, 0.078 g (0.675 mmol) of (*S*)- α -allyl-Gly (**4**), 1.25 mmol (0.63 mmol) of 0.5M sodium hydroxide solution and 0.016 (0.19 mmol) of baking soda were placed. At room temperature, 0.2 g (0.735 mmol) of *N*-t-BOC-Gly-OSu (**3**) was added to 2 mmol of dioxane, and the reaction mixture was stirred for 3 h. The next day, 5 mmol of ethyl acetate and 1.45 mmol of 10% citric acid were added to the flask contents. After vigorous stirring, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (5 mmol each). The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, then the solvent was evaporated to dryness.

The product was isolated by column chromatography using SiO₂ L-40/100 silica gel. The analysis was performed by TLC [SiO₂, CHCl₃/ethyl acetate/CH₃OH (4: 2: 1), the developer was chlorotoluidine]. The product yield per succinimide ester was 75%, Mp - 95-97°C.

Synthesis of *N*-tert-butoxycarbonylglycyl-(*S*)- α -allylglycyl glycine tripeptide (7). To synthesize tripeptide, the activation of *N*-t-BOC-glycyl-(*S*)-allylglycine (**5**) dipeptide was carried out in the same sequence at the primary phase; the activation was carried out by the method of *N*-t-BOC-glycyl-activated ester. Then the condensation reaction of *N*-tert-butoxycarbonylglycyl-(*S*)-allylglycyl-succinimide ester with glycine (**6**) was performed. The course of the reaction corresponded to the process of the synthesis of dipeptide (Scheme 4).

The process of reactions was controlled by the method of thin-layer chromatography, and as solvents chloroform:ethyl acetate:methanol were used at the ratio of 4:2:1.

BOC-glycyl-(*S*)-allylglycyl glycine – T_{mp}=96-97, ¹H NMR spectrum. (DMSO, δ , ppm. Hz.). 1.42 s (9H, CH₃); 2.28-2.39 m (1H, CH₂); 2.42-2.48 m (1H, CH₃); 3.53 dd (1H, J₁ = 16.6, J₂ = 5.6) ; 3.62 dd (1H, J₁ = 16.6, J₂ = 5.6, CH₂); 3.73 dd (1H, J₁ = 17.5, J₂ = 5.6, CH₂); 3.77 dd (1H, J₁ = 17.5, J₂

5.8, CH₂); 4.41 ddd (1H, J₁ = 8.3, J₂ = 7.6, J₃ = 5.4, CH-All); 5.00 dk (1H, J₁ = 10.1, J₂ = 1.5, =CH₂); 5.06 dk (1H, J₁ = 17.1, J₂ = 1.5, =CH₂); 5.74 ddt (1H, J₁ = 17.1, J₂ = 10.1, J₃ = 7.0, =CH); 6.55 brt (1H, J = 5.6, NH); 7.66 brd (1H, J = 8.3, NH); 8.07 brt (1H, J = 5.7, NH).

The chemical purity of ***N-tert-butoxycarbonylglycyl-(S)-α-allylglycylglycine tripeptide*** according to HPLC analysis was 94%.

N-tert-butoxycarbonylglycyl-(S)-α-allylglycine – the chemical purity according to HPLC analysis was 95%.

N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycine – the chemical purity according to HPLC analysis was 95%.

N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycyl-(S)-alanyl – the chemical purity according to HPLC analysis was 92%.

N-tert-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-(S)-α-allylglycylglycine – the chemical purity according to HPLC analysis was 96%.

N-tert-butoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-(S)-alanyl – the chemical purity according to HPLC analysis was 96%.

The growth inhibition of microorganisms. The studied bacterial cultures were grown in LA medium and M9 synthetic medium to generate grass. 10 μl of 5 mmol/L test solution of a non-protein compound was added to them, and the inhibition range was recorded at the appropriate temperature one day after incubation. The study results of the effects of the synthesized di- and tripeptides are presented in Tables 1 and 2.

Determination of the activity of the branched-chain amino acid aminotransferases of Br. flavum. The activity of the branched-chain aminotransferase was determined in the strain-free extracts of *B. flavum* obtained by ultrasonic degradation (Ultrasonic Processor, Cole-Parmer) according to the method of Hambardzumyan and Bezirjyan [9]. *B. flavum* strain was grown in the following nutrient medium: 10% glucose, 2% (NH₄)₂SO₄, 0.1% KH₂PO₄, 0.03% MgSO₄, 2% CaCO₃, pH 7.0.

Determination of the activity of the aromatic aminotransferases. The activity of the aromatic aminotransferases of *C. freundii* was determined by the modified method of S. Sugimoto and co-authors [10].

The effect of non-protein amino acids and peptides on the activity of trypsin and proteinase K.

Proteinase K isolated from *T. album* was dissolved in water at a concentration of 1 mg/ml.

Bovine pancreatic trypsin was dissolved in 0.001 N HCl at a concentration of 5 mg/ml.

The effect of the selected compounds on the activity of trypsin and proteinase K was determined by measuring free amino groups according to the o-phthalaldehyde (OPA) method [12].

The reaction mixture for the determination of trypsin activity contains 0.05 M HEPES buffer, pH 7.2, 0.2% SDS, 10 mM CaCl₂, 8 mg/ml bovine serum albumin and 0.25 mg/ml enzyme.

The reaction mixture for the determination of proteinase K activity contains 0.05 M HEPES buffer, pH 7.2, 0.2% SDS, 8 mg/ml bovine serum albumin and 0.05 mg/ml enzyme.

The aliquot (50 μ l) is taken and the remaining mixture is incubated at 37°C. Every 30 min aliquot is being taken. The reaction is stopped by adding 6 μ l of 30% trichloroacetic acid. The concentration of free amino groups in the reaction mixture is determined by OPA reagent containing 0.2 M borate buffer, pH 9.7, 0.1667 mg/ml OPA and 1.25 mM mercaptoethanol. The reaction mixture (50 μ l) is added to OPA reagent (1.5 ml) and H₂O (1.5 ml). A340 is recorded after 5 min incubation at RT.

Based on the average values of the results obtained, the activity of proteinase K and trypsin was calculated using the following formula:

$$A = \Delta A_{340} * V_{\text{reaction medium}} / (\epsilon * \text{mg enzyme in the reaction medium} * \Delta t)$$

where ϵ is the extinction coefficient of the amino acid calculated compared to a standard solution (0.033 mmol/L methionine)

Determination of IC₅₀. To determine the values of IC₅₀, the enzyme activities were determined at different concentrations of test compounds. The inhibitory concentrations of 50% of the test compounds were determined graphically by computer processing.

This work was supported by the RA MoESCS Science Committee in the frames of the research project No. 19YR-2I018.

(S)- α -ALYLGLYCINE ՈՉ ՍՊԵՏԱԿՈՒՅԱՅԻՆ ԱՄԻՆԱԹԹՎԻ ՆԵՆՔԻ ՎՐԱ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

Տ. Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Գ. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

Կենսաակտիվության բացահայտման նպատակով սինթեզվել են (S)- α -allylglycine ոչ սպիրտալուցային ամինաթթու պարունակող 2 դի- և 4 տրիպեպտիդներ: Մանրէաբանական հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ N-տրեոթուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանիլ-(S)- α -ալիլգլիցին, N-տրեոթուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանիլ-(S)- α -ալիլգլիցին, N-տրեոթուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանիլ-(S)- α -ալիլգլիցին-(S)-ալանին պեպտիդները ճնշում են զրամբացասական՝ *E. coli*, *C. freundii*, *S. marcesens*, *S. typhimurinum*, *Erwinia* sp., *P. Putida* և զրամբարական *B. flavum*, *B. lactofermentum*, *B. Subtilis* մանրէների աճը:

Հետազոտված պեպտիդ N-տրեոթուտիլօքսիկարբոնիլգլիցին-(S)- α -ալիլգլիցինգլիցինը հանդիսանում է ճյուղավորված շղթայով ամինաթթուների ամինատրանսֆերազների և արոմատիկ ամինաթթուների ամինատրանսերազների արգելակիչ:

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОАКТИВНОСТИ ПЕПТИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ НЕБЕЛКОВОЙ АМИНОКИСЛОТЫ – 2-АМИНОПЕНТЕН-2-ОВОЙ КИСЛОТЫ – (S)- α -АЛЛИЛГЛИЦИНА

Т. О. САРГСЯН^{аb}, А. С. САРГСЯН^а, А. М. ОГАННИСЯН^{аb} и Г. Ф. МКРТЧЯН^а

^а Ереванский государственный университет
Армения, Ереван, 0025, ул. А. Манукяна 1

^б Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА
Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджян 14
E-mail: tatev-sargsyan-1984@mail.ru

Для определения биоактивности были синтезированы 2 ди- и 4 трипептида, содержащие небелковую аминокислоту (S)- α -аллилглицин.

Микробиологические исследования показали, что пептиды N-трет-бутилокси-карбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицин, N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицилглицин, N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицил-(S)-аланин подавляют рост грамотрицательных *E. coli*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *S. typhimurinum*, *Erwinia sp.*, *P. Putida* и грамположительных *B. flavum*, *B. lactofermentum*, *B. Subtilis* штаммов.

Исследуемый пептид N-трет-бутилоксикарбонилглицил-(S)- α -аллилглицилглицин является ингибитором аминотрансферазы аминокислот с разветвленной цепью.

REFERENCES

- [1] Gregory A. Grant Synthetic peptides Oxford University press, second edition, 2002.
- [2] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrestchatsky M. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [3] Hughes A. // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. vol.4 Protection Reactions, Medicinal Chemistry & Combinatorial Synthesis, 2011, v. 4, p. 538.
- [4] Vlieghe P., Lisowski V., Martinez J., Khrestchatsky M. // Drug Discov Today, 2010 Jan; 15(1-2):40-56.
- [5] Hsieh M.J., Chen J.C., Yang W.E., Chien S.Y., Chen M.K., Lo Y.S., His Y.T., Chuang Y.C., Lin C.C., Yang S.F. // Biochem Pharmacol., 2017; 2952(17): p. 30041.
- [6] Anderson G., Zimmerman J., Callahan F. // J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, issue 9, p 1839.
- [7] Danghyan Yu.M., Sargsyan T.H., Danghyan V.T., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Panosyan H.A., Tsaturyan A.H., Saghyan A.S. // Chemical Journal of Armenia, 2016, v. 69, p. 3.
- [8] Հովհաննիսյան Ա.Մ. Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների մետաբոլիկ ակտիվության հետազոտումը // ատենախոսություն, Երևան, 2010, էջ 118:
- [9] Ambartsumyan A., Bezirdzhyan Kh. // Biochemistry (Moscow), 1994, v. 59, №9, p. 1027.
- [10] Sugimoto S., Shiio I. // Journal of Biochemistry, 1980, v. 88, №1, p. 167.
- [11] Peterson G.L. // Methods Enzymology, 1983, v. 91, №1, p. 95.
- [12] Gade W., Brown J. // Biochemica and Biophysica Acta, 1981, v. 13, p. 86.

**TARGETED SYNTHESIS OF N-TERTBUTOXYCARBONYLGLYCYL-(S)-
 α -ALLYLGLYCYL-(S)-ALANINE TRIPEPTIDE AND STUDY OF ITS
EFFECT ON COLLAGENASE ACTIVITY**

**T. H. SARGSYAN^{a, b}, S. M. JAMGARYAN^b, E. A. GYULUMYAN^b,
A. S. SARGSYAN^b, H. I. HAKOBYAN^b and Z. Z. MARDIYAN^b**

^a Yerevan State University

1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

^b Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

E-mail: tatev-sargsyan-1984@mail.ru

The 10 new peptides have been constructed on the basis of (S)- α -allyl-glycine (2-aminopent-4-enovic acid) non-protein amino acid by ChemOffice software. To study their possible interaction with collagenase enzyme, molecular docking program – AutoDockVina software was used. Analyzing the obtained results, N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala tripeptide was identified by maximum values of Gibbs free energy ($\Delta G = -6.2$ kcal/mol) and minimum values of dissociation constant ($K_D = 0.28532 \mu\text{mol}$) of ligand-macromolecular interaction.

The synthesis of a new undescribed in the literature N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala tripeptide has been carried out by the activated ester method.

In vitro study of the synthesized tripeptide effect on the activity of collagenase enzyme at various peptide concentrations has been carried out, as a result of which it has been found out that the inhibition of the enzyme is 41.06% at 0.8989 mmol/l concentration of the synthesized tripeptide.

Fig. 1, tables 2, references 15.

For more than 70 years the research in the field of synthesis and study of peptides as well as the possibility of their introduction to the medical practice has been carried out [1].

Currently, there are around 60-70 approved peptide drugs in the global market, with 100-200 more in clinical trials, 400-600 more in pre-clinical studies and possibly hundreds to thousands more on the laboratory bench [2]. It should be mentioned that most of them contain non-proteinogenic amino acids moieties [3]. There are well-known medicinal preparations obtained on the basis of synthetic peptides that are used in the following diseases: hypertension, type 2 diabetes, postmenopausal osteoporosis, paget's disease,

hypercalcaemia, advanced prostate cancer, acromegaly, carcinoid syndrome, central diabetes insipidus.

It is established that the moiety of non-protein amino acid extends the process of enzyme-substrate recognition that in turn leads to retardation of the peptide bond destruction. These and other properties of peptides, containing a fragment of non-protein amino acid, enable to create on their basis physiologically and pharmacologically active drugs [4].

Matrix metalloproteases (MMPs) are a major group of enzymes that regulates cell-matrix composition. Matrix metalloproteases (MMPs) play an important role in degradation of extracellular matrix in both norm and various pathologies [5]. Metalloproteases are targets for a wide range of medications, including antitumor and anti-inflammatory drugs [6, 7]. Matrix metalloproteases are responsible for many proteolytic processes that lead to tumor development. Involvement of gelatinases (MMP-9 and MMP-2) in the process of metastases and angiogenesis formation stimulated creation of synthetic gelatinase inhibitors able to stop the development of tumors [6, 7]. MMP-1 is also validated as a cancer target [8].

Unfortunately, clinical trials of gelatinase inhibitors on oncological patients so far have not revealed therapeutic effect; moreover undesirable side effects were registered. The majority of inhibitors are zinc-chelating compounds of a wide spectrum of action that do not have a specific effect. For example, calprotectin inhibits MMP by blocking zinc binding [9]. The search for new highly specific compounds able to inhibit metalloproteases is one of the directions in creation of drugs preventing spread of metastases [10]. It has been shown that some low molecular weight compounds are able to inhibit MMPs [11].

Taking into account the above mentioned, the research was aimed at constructing a new undescribed in the literature dipeptide on the basis of (S)- α -allylGly non-protein amino acid, implementing software study of the mentioned peptides, selecting possible active peptides to carry out their targeted synthesis and study the biological effect of the synthesized peptides.

At the first stage the structure-based drug design approach was used to identify potential inhibitors of enzyme. For this aim docking analysis was done for the identification of substances capable of interacting with collagenase.

Peptides structures were built by ChemBioOffice 2010 (ChemBio3D Ultra12.0). Ligand free energy was minimized using MM2 force field and truncated Newton–Raphson method. Crystallographic structure of collagenase was taken from <http://www.rcsb.org> website (PDB-ID: 1NQJ). Docking of ligand to enzyme has been done by AutoGrid 4, AutoDock Vina software [12]. AutoDock uses the Lamarckian genetic algorithm by alternating local search with selection and crossover [13].

The ligands are ranked using an energy-based scoring function and a grid-based protein-ligand interaction is used to speed up the score calculation. Dissociation constant was calculated by using the following formula:

$$K_D = \exp ((\Delta G \times 1000)/(R_{cal} \times TK))$$

$$R_{cal}=1.98719 \text{ cal} / (\text{mol} \times K) \text{ (gas constant)}$$

$$TK = 298.15 \text{ K (room temperature by Kelvin)}$$

The data of enzyme-peptide interaction are presented in Table 1.

Table 1

Data of molecular modeling

Experimental dipeptides	Gibbs free energy (ΔG) <i>kcal/mol</i>	Dissociation constant (K_D) μmol
N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala	-6.2	0.28532
Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala	-6.0	0.24101
N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-Gly-Gly	-6.1	0.33778
Gly-(S)- α -allylGly-Gly-Gly	-5.9	0.47341
N-t-BOC-(S)-Ala-(S)- α -allylGly -Gly	-5.7	0.41258
(S)-Ala-(S)- α -allylGly -Gly	-5.6	0.45312
N-t-BOC-(S)-Ala-Gly-(S)- α -allylGly	-5.0	0.87528
(S)-Ala-Gly-(S)- α -allylGly	-4.8	0.52835
N-t-BOC-(S)-Ala-(S)-Ala -(S)- α -allylGly	-4.3	0.49756
(S)-Ala-(S)-Ala -(S)- α -allylGly	-3.9	0.33781

The negative value of ΔG proves that the complex was generated. According to Table 1, the value of ΔG is negative for all compounds, which proves that all dipeptides are interacting with the enzyme. Based on the results obtained, it was aimed at performing further research on a compound with a maximum value of the Gibbs free energy, which is N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala.

The docking data are presented in Figure, where the fragments of ligand-collagenase interaction are shown.

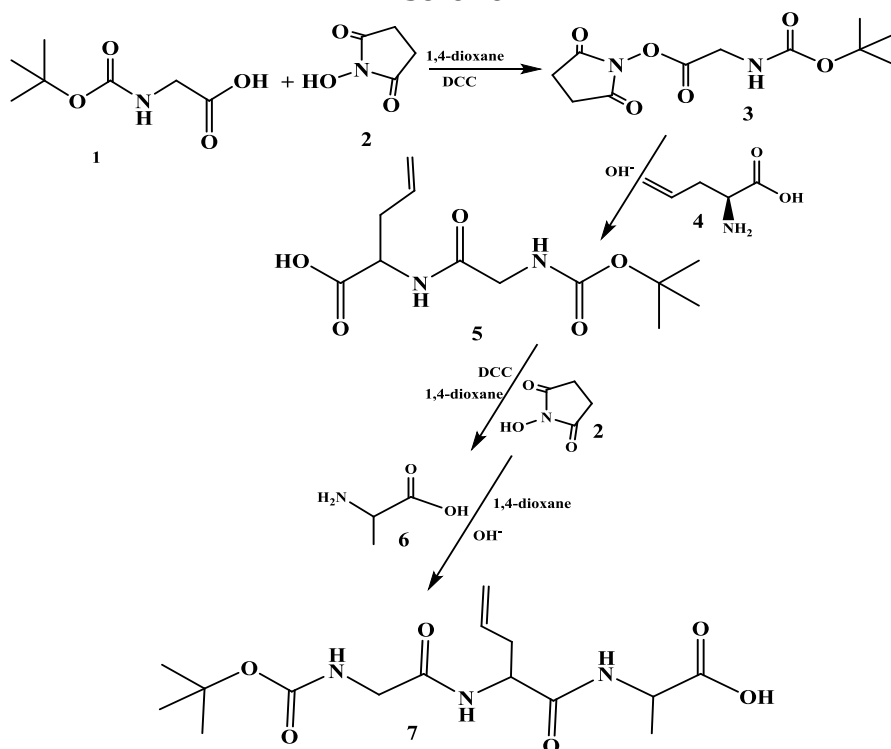
Taking into account the data of software modeling it was aimed at selecting N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala tripeptide from the mentioned

range for further research, that is to carry out the peptide synthesis and study the synthesized peptide effect on the activity of collagenase enzyme.

The synthesis of peptide was carried out by the method of activated esters in a solution. The method is distinguished by its simplicity and allows to obtain final products in good yields and high purity [14].

At the first stage with the help of dicyclohexylcarbodiimide from N-tert-butylloxycarbonylglycine (1) its succinimide ether (2) was obtained, transformed by condensation with (S)- α -allylgly non-protein amino acid in alkaline aqueous-organic medium into the corresponding dipeptide – N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylgly (4), then from the dipeptidem its succinimide ester (5) was obtained, transformed by condensation with Gly in alkaline aqueous-organic medium into the corresponding tripeptide – N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylgly-(S)-Ala (Scheme).

Scheme



Experimental part

^1H NMR spectra were recorded on a “Varian Mercury 300VX” device with an operating frequency of 300.08 MHz in a solution of DMSO- D_6/CCl_4 1/3 using the method of double resonance. TLC was conducted on “Silufol UV-254” plates in a mixture of chloroform-ethyl acetate-methanol (4:4:1), developer - chlorotoluidine. Elemental analysis was performed on elemental analyzer CNS-O “Euro EA3000”.

Synthesis of N-tert-butoxycarbonylglycine succinimide ester (3). 0.218 g (1.058 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide, preliminary dissolved in 3 ml of dioxane was added at 0°C to 0.175 g (1.0 mmol) of N-tert-butyloxycarbonylglycine (**1**) and 0.127 g (1.104 mmol) of N-hydroxysuccinimide (**2**) in a mixture of 6 ml of dioxane and 3 ml of methylene chloride. The reaction mixture was stirred for ~ 2 h at 0°C and left overnight in a refrigerator.

The analysis was performed by TLC [SiO₂, CHCl₃/ethyl acetate/CH₃OH (4:2:1), developer – chlorotoluidine]. The precipitate formed was filtered off, the solvent distilled off on a rotary evaporator, and the precipitate crystallized from a mixture of ethyl acetate hexane (1:2). Yield: 0.25 g (75%).

N-t-Tertbutoxycarbonylglycyl-(S)-α-allylglycine (5). The resulting succinimide ether **3** was used at the next stage of dipeptide synthesis. In a flat-bottomed flask with a magnetic stirrer, 0.078 g (0.675 mmol) of (S)-allyl-Gly (**4**), 1.25 ml (0.63 mmol) of 0.5 M sodium hydroxide solution and 0.016 (0.19 mmol) of baking soda were placed. At room temperature, 0.2 g (0.735 mmol) of N-t-BOC-Gly-OSu (**3**) was added to 2 ml of dioxane, and the reaction mixture was stirred for 3 h. The next day, 5 ml of ethyl acetate and 1.45 ml of 10% citric acid were added to the flask contents. After vigorous stirring, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (5 ml each). The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, then the solvent was evaporated to dryness.

The product was isolated by column chromatography using SiO₂ L-40/100 silica gel. The analysis was performed by TLC [SiO₂, CHCl₃/ethyl acetate/CH₃OH (4:2:1), the developer is chlorotoluidine]. The product yield per succinimide ester was 75%, Mp – 95-97°C.

Synthesis of N-tert-butoxycarbonylglycyl-(S)-α-allylglycyl-(S)-alanine tripeptide (7). To synthesize tripeptide, the activation of N-t-BOC-glycyl-(S)-allylglycine (**5**) dipeptide was carried out in the same sequence at the primary phase; the activation was carried out by the method of N-t-BOC-glycyl-activated ester. Then the condensation reaction of N-tert-butoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-succinimide ester with (S)-alanine (**6**) was performed. The course of the reaction corresponds to the process of the synthesis of dipeptide (Scheme 4).

The process of reactions was controlled by the method of thin-layer chromatography, and as solvents chloroform: ethyl acetate:methanol were used at the ratio of 4:2:1. The yield was 68%. Mp – 135-137°C. ¹H NMR (DMSO, δ, ppm, Hz): 1.32 (3H, d, J=7.3, CH₃); 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃); 2.26-2.37 (m, 1H) and 2.39-2.49 (m, 1H, m, CH₂All); 3.49-3.65 (2H, m, NHCH₂); 4.21 (1H, k, J=7.3, CHCH₃); 4.39 (1H, td, J=7.9, 5.4, CHCH₂); 4.99 (1H, ddt, J₁=10.1, 2.0, 1.0, =CH₂); 5.05 (1H, ddt, J₁=17.1, 2.0, 1.4, =CH₂); 5.72 (1H, ddt, J₁=17.1, 10.1, 7.1 =CH); 6.00 (1H, brs, COOH), 6.52 (1H, brt,

J=5.4, NHCH₂); 7.59 (1H, brd, J=7.9, NHCH); 7.97 (1H, brd, J=7.3, NHCH). Found, %: C 52.85; H 7.73; N 12.42 C₁₅H₂₅N₃O₆; Calculated, %: C 52.47; H 7.34; N 12.24. The chemical purity of N-tertbutoxycarbonyl-glycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine tripeptide was 94% according to HPLC analysis.

Collagenase activity. Collagenase activity was determined by measuring free amino groups according to o-phthalaldehyde (OPA) method [15].

The reaction mixture contained 0.05 M HEPES buffer, pH 7.2, 10 mg/ml gelatin and 0.025 mg/ml collagenase (activated by 0.36 M CaCl₂). Investigated compounds were added to the reaction mixture from 0.5 to 5 mM final concentration. The aliquot (50 μ l) was taken and the remaining mixture was incubated at 37°C. Every 30 min aliquot was taken. The reaction was stopped by adding 10 μ l of 30% trichloroacetic acid. The concentration of free amino groups in the reaction mixture was determined by OPA reagent containing 0.2 M borate buffer, pH 9.7, 0.1667 mg/ml OPA and 1.25 mM mercaptoethanol. The reaction mixture (50 μ l) was added to OPA reagent (1.5 ml) and H₂O (1.5 ml). A340 was recorded after 5 min incubation at RT. Peptide was tested at different concentrations to make it possible to correlate the concentration with the effect. The numerical data of the experiment are presented in Table 2.

Table 2

Effect of N-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-(S)-alanine tripeptide on the activity of collagenase enzyme

Concentration, mmol/l	Enzyme activity, % N-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-(S)-alanine
Control	100
0.4494	67.63
0.8989	58.94
1.7978	59.74

As can be seen from the Table, N-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-(S)-alanine tripeptide inhibits the enzyme activity by 32.37% in the case of 0.4494 mmol/l concentration, but with increasing concentration the inhibition percentage does not proportionally increase. At concentrations of 0.9 mmol/l and higher, the effect remains at the same level. The latter may be due to saturation (maximum possible inhibition with N-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)-allylglycyl-(S)-alanine).

This work was supported by the RA MES Science Committee, in the frames of the research project № 19YR-2I018.

**N-ՏՐԵՏԲՈՒՏԻԼՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼԳԼԻՑԻԼ-(S)- α -ԱԼԻԼԳԼԻՑԻԼ-(S)-ԱԼԱՆԻՆ
ՏՐԻՊԵՊՏԻԴԻ ՆՊԱՏԱԿԱՅԻՆ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿՈՆԱԳԵՆԱԶ ՖԵՐՄԵՆՏԻ
ՎՐԱ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ**

**Տ. Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԶԱՄԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈՒՆՈՒՄՅԱՆ,
Ա. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ն. Ի. ՆԱԿՈՒՅԱՆ և Զ. Զ. ՄԱՐԴԻԱՆ**

(S)- α -Allyl-glycine ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի հենքի վրա ChemOffice software ծրագրի օգնությամբ կառուցվել են 10 նոր տրիպեպտիդներ:

AutoDockVina software համակարգչային ծրագրի կիրառմամբ իրականացվել է կառուցված պեպտիդների և կոլագենազ ֆերմենտի հնարավոր փոխազդեցության մոդելավորում: Ստացված տվյալների վերլուծության արդյունքում ընտրվել է՝ N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala տրիպեպտիդը, որը ունեցել է Գիբբսի ազատ էներգիայի ($\Delta G = -6.2$ կկալ/մոլ) առավելագույն և դիսոցիացիայի հաստատունի ($KD = 0.28532$ մկմոլ) նվազագույն արժեքներ:

Նոր գրականության մեջ չհիշատակված N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala տրիպեպտիդի սինթեզը իրականացվել է՝ ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ: Կատարվել է սինթեզված տրիպեպտիդի ազդեցության *in vitro* հետազոտում կոլագենազ ֆերմենտի ակտիվության վրա՝ պեպտիդի տարբեր կոնցենտրացիաների կիրառմամբ, որի արդյունքում բացահայտվել է, որ սինթեզված տրիպեպտիդի 0.8989 մմոլ/լ կոնցենտրացիայի դեպքում ֆերմենտի արգելակումը կազմում է 41.06%:

**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ТРИПЕПТИДА
N-ТРЕБУТИЛОКСИКАРБОНИЛГЛИЦИЛ-(S)- α -АЛЛИЛГЛИЦИЛ-(S)-
АЛАНИНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ДЕЙСТВИЯ
НА АКТИВНОСТЬ КОЛЛАГЕНАЗЫ**

**Т. О. САРГСЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН, Э. А. ГЮЛУМЯН, А. С. САРГСЯН,
Е. И. АКОПЯН и З. З. МАРДИЯН**

^a Երևանский государственный университет
Армения, Ереван, 0025, ул. А. Манукяна 1

^b Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА
Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджян 14
E-mail: tatev-sargsyan-1984@mail.ru

С помощью программы ChemOffice software были построены структуры 10 новых не описанных в литературе трипептидов, содержащих небелковую аминокислоту (S)- α -аллилглицин. С использованием программы AutoDockVina software было проведено моделирование вероятного взаимодействия трипептидов с ферментом колагеназ. На основании полученных данных был выбран трипептид N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala, который имеет наибольшую свободную энергию ($\Delta G = 6.2$ ккал/мол) и минимальное значение константы диссоциации ($KD = 0.28532$ мкмол). Синтез N-t-BOC-Gly-(S)- α -allylGly-(S)-Ala осуществлен методом активированных эфиров. Проведено *in vitro* исследование влияния синтезированного трипептида на активность фермента колагеназ при различных концентрациях пептида.

В результате было обнаружено, что при концентрации 0.8989 ммол/л синтезированного трипептида ингибирование фермента составляло 41.06%.

REFERENCES

- [1] *Gregory A. Grant Synthetic peptides Oxford University press, second edition, 2002.*
- [2] *Sun L. // Mod. Chem. Appl., 2013; 1: e103. doi: 10.4172/2329-6798.1000E103.*
- [3] *Vlieghe P., Lisowski V., Martinez J., Khrestchatisky M. // Drug Discov Today, 2010, Jan;15(1-2): p. 40.*
- [4] *Hughes A. // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, v. 4, Protection Reactions, Medicinal Chemistry & Combinatorial Synthesis, 2011, v. 4, p. 538.*
- [5] *Baker A.B. // A. Baker, D. Edwards, G. Murphy // J. Cell Science, 2002, 115, p. 3719.*
- [6] *Hsieh M.J., Chen J.C., Yang W.E., Chien S.Y., Chen M.K., Lo Y.S., His Y.T., Chuang Y.C., Lin C.C., Yang S.F. // Biochem Pharmacol., 2017, v. 2952(17), p. 30041.*
- [7] *Krüger A., Arlt M.J., Gerg M., Kopitz C., Bernardo M.M., Chang M., Mobashery S., Fridman R. // Cancer Res., 2005, v. 65(9), p. 3523.*
- [8] *Overall C.M., Kleinfeld O. // 2006, Nat. Rev. Cancer, v. 6(3), p. 227.*
- [9] *Isaksen B., Fagerhol M.K. // J. Clin pathol: Mol pathol. 2001, v. 54, p. 289.*
- [10] *Hsieh M.J., Chen J.C., Yang W.E., Chien S.Y., Chen M.K., Lo Y.S., His Y.T., Chuang Y.C., Lin C.C., Yang S.F. // Biochem Pharmacol., 2017, v. 2952(17): 30041-2.*
- [11] *Bannikov G.A., Lakritz J., Premanandan C., Mattoon J.S., Abrahamsen E.J. // Am J Vet Res., 2009, v. 70(5), p. 633.*
- [12] *Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem., 2010, v. 31, p. 455.*
- [13] *Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J. Automated Docking. // J.Comput.Chem., 1998, v. 19, p. 1639.*
- [14] *Anderson G., Zimmerman J., Callahan F. // J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, issue 9, p. 1839.*
- [15] *Gade W., Brown J. // Biochemica and Biophysica Acta, 1981, v. 13, p. 86.*

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
OF HYDROCHLORIDES OF SUBSTITUTED
PIPERAZINOPROPIOPHENONES - MANNICH BASES**

**A. U. ISAKHANYAN, R. E. MURADYAN, A. E. TUMADZHYAN, N. Z. HAKOBYAN,
Z. A. HOVASYAN, R. P. MKHITARYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

By aminomethylation of some p-substituted acetophenones and p-substituted ethanones with paraformaldehyde and substituted phenylpiperazines, the synthesis of 1-(4-substituted phenyl)-3-{4-[2(4)-substituted phenyl]piperazin-1-yl}-2-H(phenyl)propan-1-ones was carried out. The hydrochlorides of the latter were obtained for pharmacological tests. It has been revealed that β -aminoketone hydrochlorides have mild to moderate anti-inflammatory activity.

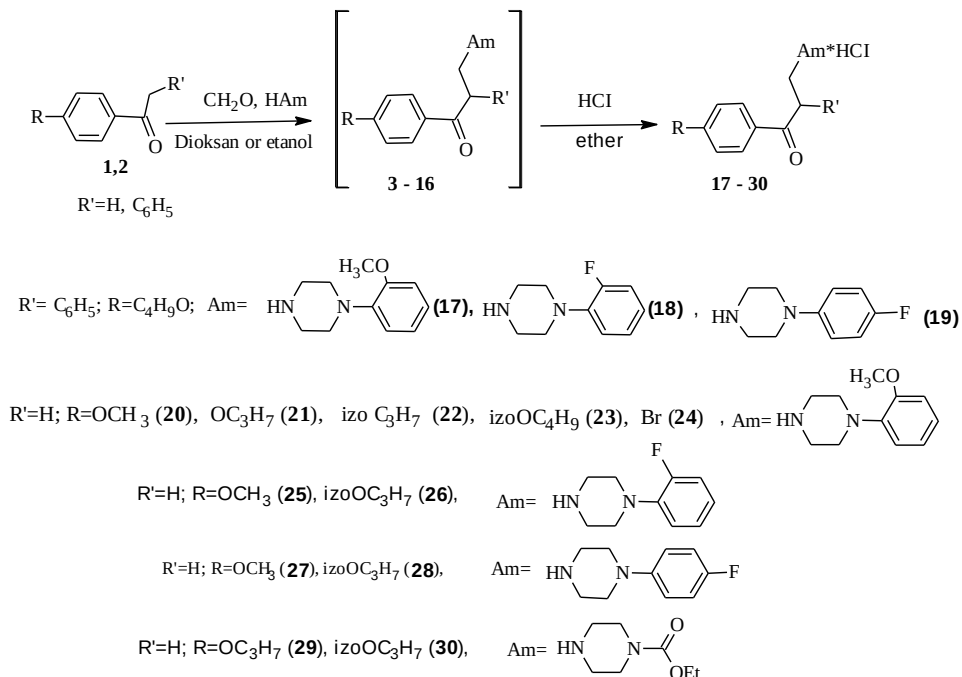
Table 1, references 11.

It is known that aminoketone hydrochlorides and their derivatives have a wide range of biological effects [1-6]. The aim of this study is to search for pharmacologically active compounds in a series of new β -amino ketones, and in particular, to study the anti-inflammatory activity of these compounds. The starting compounds for the synthesis were 1-(4-substituted phenyl)ethan-1-ones **1** and 1-(4-butoxyphenyl)-2-phenylethan-1-one **2**, obtained by the Friedel-Crafts reaction from acetyl chloride or phenylacetic acid chloride with substituted benzenes [2-4]. Aminomethylation of compounds **1** and **2** with paraformaldehyde and substituted phenylpiperazines in dioxane (pH 1-2) or ethanol (pH 8-9) gave 1-(4-substituted phenyl)-3-{4-[2(4)-substituted phenyl]piperazin-1-yl}-2-H(phenyl)propan-1-ones; some of them **3-5** are stable crystalline substances, and the other part of compounds are thick oily substances **6-16**, the action of which with an ethereal solution of hydrogen chloride afforded hydrochlorides amino ketones **17-30**.

Compounds **17-30** are crystalline substances, the structure of which was confirmed by ^1H NMR spectroscopy and IR spectrometry data. In the IR spectra of compounds **17-30**, the absorption band of the carbonyl ($\text{C} = \text{O}$)

1655-1680 cm^{-1} and carbethoxy (COOEt) 1700-1720 cm^{-1} groups is observed.

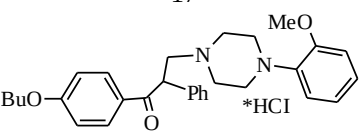
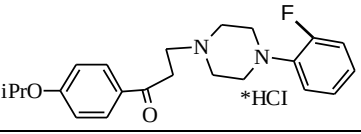
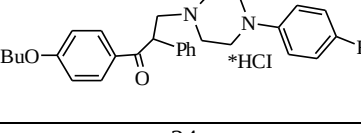
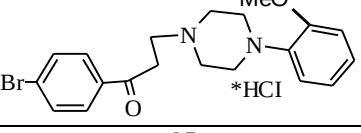
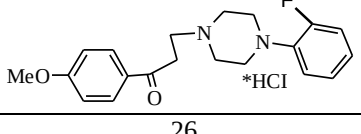
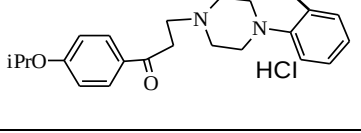
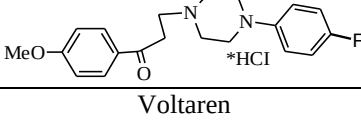
Scheme



Experimental pharmacological part

The anti-inflammatory and analgesic properties of the synthesized compounds (**17-19, 24, 25, 26, 27**) were studied. Experiments were carried out on white outbred rats of both sexes weighing 100-120 g in a model of acute exudative inflammation caused by subplantar injection of 0.1 ml of 1% carrageenin solution into the rat's hind paw [10]. The test substances at doses of 5 and 25 mg/kg and the reference drug Voltaren at a dose of 10 mg/kg were administered orally 1 hour before using carrageenan. After 3 hours, the amount of paw edema and the pain threshold were determined. The anti-inflammatory activity of the substances was assessed by the degree of decrease in edema, the analgesic activity was assessed by the increase in the pain sensitivity threshold (in % relative to the control). The study of the anti-inflammatory effect of the compounds on chronic proliferative inflammation was carried out using the "Pellet – granuloma" model [10]. The effect of the compounds was determined by the effect on the mass of dry granulomas, which develops within 8 days around the carton as a result of its subcutaneous application. The test compounds and the known control drug indomethacin at a dose of 3 mg/kg were administered in the last 4 days of the experiment.

**Anti-inflammatory and analgesic activity of compounds
(17-19, 24, 25, 26, 27) in the model of acute chronic inflammation in rats**

Compound	Dose mg/kg	Inflammation suppression,%		Pain suppression,%
		Acute(single administration)	Chronic (single administration)	Acute(single administration)
17 	25	49.1*	15.,5	23.5
18 	–	38.7*	12.1	18.9
19 	–	11.7		3.3
24 	–	4.9		3.3
25 	–	5.0		4.6
26 	–	4.9		5.3
27 	–	18.5		4.8
Voltaren	10	63.2*		65.3*
Indomethacin	3	60.8	60.8*	

* P < 0.05 – in relation to control and P > 0.05 – to voltaren

Results and discussion. All studied compounds at a dose of 5 mg/kg did not have anti-inflammatory and analgesic effects in acute inflammation. The results of studying the effect of compounds on acute and chronic inflammation, as well as their analgesic effect at a dose of 25 mg/kg, shown in Table 1, indicate that compounds (17-19, 24, 25, 26, 27) have different activities. Moderate anti-inflammatory activity was revealed among 1-(4-butoxyphenyl)-3-{4-[2(4)-substituted phenyl]piperazin-1-yl}-2-phenylpropan-1-ones containing a 4-[2-methoxy (fluoro)phenyl]piperazine fragment (**17, 18**).

Analyzing the results obtained, a definite relationship between the chemical structure of compounds and their biological activity was revealed. So, on the basis of experimental data obtained by 3 different methods, it can be concluded that anti-inflammatory activity appears only in the series of 1-(4-butoxyphenyl)-3-{4-[2 (4)-methoxy(fluoro)phenyl]piperazin-1-yl}-2-phenylpropan-1-ones (**17-19**), that is, the presence of a phenyl fragment at position two of the amino ketone molecule plays a decisive role in the appearance of anti-inflammatory properties (**17-19**), which is confirmed by our previously proposed model pharmacophore. The data obtained indicate the expediency of searching for new, more highly effective compounds in the series of β -amino ketones.

Experimental chemistry

IR spectra were recorded on a NICOLET AVATAR 330 FT-IR spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded on a Mercury VX-300 spectrometer with a resonance frequency of 300.08 MHz, in a DMSO + CF_3COOD solution; internal standard – TMS. The melting point of the obtained substances was determined on a Boetius device. The individuality of the obtained compounds was confirmed by TLC on Silufol-254 plates in the system butanol – ethanol – acetic acid – water (8:2:1:3), the developer was iodine vapor, as well as by elemental analysis data.

1-(4-Substituted phenyl)ethan-1-ones (1) and 1-(4-butoxyphenyl)-2-phenylethan-1-one (2) were obtained by the method [1-4].

Hydrochlorides of 1-(4-substituted phenyl)-3-{4-[2(4)-substituted phenyl]piperazin-1-yl}propan-1-ones (17-30). (General production method). A mixture of 0.1 mol of 1-(4-substituted phenyl)ethanone, 3.3 g (0.11 mol) of paraformaldehyde, 0.11 mol of amine hydrochloride and 5-6 drops of hydrochloric acid (to pH 1) in dry dioxane was heated on water bath for 8-10 hours at a temperature of 85-90°C. After distilling off dioxane, the residue was dissolved in water and extracted with ether (3×100 ml) to remove the unreacted ketone. To the aqueous layer 40% sodium hydroxide solution was added to pH 8-9 and extracted with ether (3×100 ml). The ether extracts were dried over dry Na_2SO_4 and ether was distilled off. To the

residue **3-16** a saturated solution of hydrogen chloride was slowly added dropwise (to pH 1 using universal indicator paper). The precipitate **17-30** was filtered off, recrystallized from abs. acetone.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (17). Yield 48%, mp 169-170°C, Rf 0.63. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 0.97 (t, 3H, J 7.3 CH₃); 1.48 (tp, 2H, J1 7.6, J2 7.4, CH₂); 1.75 (tt, 2H, J 17.6, J2 6.4, CH₂); 2.81-3.54 (br, 9H, 4CH₂ CH); 3.81 (s, 3H, CH₃); 4.01 (t, 2H, J 6.4, CH₂), 4.01 (br, 1H, CH), 5.94 (br, 1H, CH); 6.79-6.96 (m, 6H, 6CH); 7.17-7.44 (m, 5H, 5CH, Ph); 8.02 (br.d, 2H, J 8.7, 2CH, 1.80 (br, 1H, HCl). C₃₀H₃₆N₂O₃ · HCl.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (18). Yield 50%, mp 164-167°C, Rf 0.85. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1675 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 0.98 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.48 (m, 2H, CH₂); 1.75 (m, 2H, CH₂); 2.66 (br, 5H); 2.99 (4H); 3.40 (br, 1H); 4.00 (t, 2H, J 6.4, CH₂), 4, 91 (br, 1H, CH), 6.81 (m, 6H, 6CH, Ar); 7.15 (m, 1H, CH); 7.25 (m, 2H, 2CH); 7.32 (m, 2H, 2CH); 7.25 (m, 2H, 2CH); 7.96 (d, 2H, J 8.8, 2CH), 1.82 (br, 1H, HCl). C₂₉H₃₃FN₂O₂ · HCl.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (19). Yield 51%, mp 177-178°C, Rf 0.65 IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1675 (C = O) ^1H NMR spectrum, δ , ppm 0.97 (t, 3H, J 7.3, CH₃); 1.47 (mt, 2H, J1 7.5, J2 7, 3, CH₂); 1.74 (mt, 2H, J 17.5, J 26.4, CH₂); 2.70-3.65 (br, 9 H, 4CH₂ CH), 4.00 (t, 2H, J 6.4, CH₂); 4.00 (br, 1H, CH), 5.90 (br, 1H, CH); 6.87-6.97 (m, 6H, C₆ H₄, 2CH); 7.20 (br.t, 1H, J 7.5, CH); 7.29 (br.t, 2H, J 7.5, 2CH) ; 7.40 (br.d, 2H, J 7.7, 2CH); 8.02 (d, 2H, J 8.7, 2CH), 1.81 (br, 1H, HCl). C₂₉H₃₃FN₂O₂ · HCl.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (20). Yield 55%, mp 181-183°C, Rf 0.56. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1675 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 3.34 (br, 2H, CH₂), 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂), 3.67 (br.d, 2H, J 11.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.87 (s, 6H, 2CH₃); 4.99 (br, 1H, HCl). 6.86-7.00 (m, 4H, 4CH); 7.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.80 (br, 1H, HCl). C₂₁H₂₆N₂O₃ · HCl.

3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-propoxyphenyl)propan-1-one hydro chloride (21). Yield 56%, mp 183-185°C, Rf 0.56. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.05 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.81 (br.ss, 2H, J 7.0, CH₂); 3.25 (br, 4H, N(CH₂)₂); 3.49 (br, 4H, N(CH₂)₂); 3.61 (br, 2H, CH₂); 3.68 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 4.03 (t, 2H, J6.5); 6.86-7.00 (m, 4H, C₆H₄); 7.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.80 (br, 1H, HCl). C₂₃H₃₀N₂O₃ · HCl.

1-(4-Isopropoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (22). Yield 52%, mp 186-188°C, Rf 0.54.

IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1670 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.25 (br, 4H, 2CH₂); 3.49 (br, 4H, 2CH₂); 3.61 (br, 2H, 2CH₂), 3.67 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 4.75 (sp, 1H, J 6.0, CH); 6.86-7.00 (m, 4H, 4CH); 7.00 d, 2H, J 8.8, CH); 8.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 12.58 (br, H, HCl). C₂₃H₃₀N₂O₃ · HCl.

1-(4-Isobutoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (23). Yield 49%, mp 192-193°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.05 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.25 (br, 2H, CH₂); 3.34 (m, 2H, CH₂); 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂); 3.67 (br.d, 2H, J 11.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.4, CH₂); 3.87 (s, 3H, CH₃); 4.75 (cn, H, CH); 6.86-6.94 (m, 2H, 2CH); 7.03 (ddd, 1H, J 18.5, J 27.1, J 31.6, CH); 7.10 (dd, 1H, J 17.9, J 21.6, CH); 7.67 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 7.98 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₄H₃₂N₂O₃ · 2HCl.

1-(4-Bromophenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (24). Yield 40%, mp 193-195°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 3.34 (m, 2H, CH₂); 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂); 3.67 (br.d, 2H, J 11.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.4, CH₂); 3.87 (s, 3H, CH₃); 6.86-6.94 (m, 2H, 2CH), 7.03 (ddd, 1H, J 18.5, J 27.1, J 31.6, CH); 7.10 (dd, 1H, J 17.9, J 21.6, CH); 7.67 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 7.98 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 12.44 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₃BrN₂O₂ · HCl.

3-[4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one hydrochloride (25). Yield 58%, mp 202-205°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1660 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 3.25 (br, 4H, 2CH₂), 3.49 (br, 4H, 2CH₂), 3.62 (br, 2H, CH₂), 3.69 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 6.98-7.03 (m, 4H, 4CH); 7.03 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 8.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11, 80 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₃FN₂O₂ · HCl.

3-[4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-isopropoxyphenyl)propan-1-one hydro chloride (26). Yield 48%, mp 190-191°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.20-3.70 (m, 12H, 6CH₂); 4.75 (sp, 1H, J 6.0, CH); 6.98 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 6.95-7.15 (m, 4H, C₆H₄); 7.98 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 11.78 (br, 1H, HCl). C₂₂H₂₇FN₂O₂ · HCl.

3-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one dihydro chloride (27). Yield 56%, mp 198-199°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1670 (C = O). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 3.10-3.78 (br, 12H, 6 CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 6.86-7.29 (m, 8H, 8CH); 8.00 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₃FN₂O₂ · 2HCl.

3-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-isopropoxyphenyl)propan-1-one dihydro chloride (28). Yield 52%. mp 187-189°C. Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O). ^1H NMR spectrum; δ , ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃), 3.10-3.78 (m, 12H, 6CH₂), 6.86-7.29 (m, 8H, 8CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₂H₂₇FN₂O₂ · 2HCl.

4-[3-oxo-3-(4-propoxyphenyl)propyl]piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester dihydro chloride (29). Yield 42%, mp 185-187°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1660 (C = O), 1700 (COO). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.05 (t, 3H, J 7.4, CH_3); 1.26 (t, 3H, J 7.1, CH_3); 1.81 (br. ss, 2H, J 7.0, CH_2); 3.41 (br.t, 2H, J 7.2, CH_2); 3.50 (br, 4H, 2 CH_2); 3.63 (br.t, 2H, J 7.2, CH_2); 4.03 (t, 2H, J 6.5, CH_2); 4.10 (q, 2H, J 7.1, CH_2); 6.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.97 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.87 (br, 1H, HCl). $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$.

4-[3-(4-isopropoxyphenyl)-3-oxopropyl]piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester dihydrochloride (30). Yield 45%, mp 182-184°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1660 (C = O), 1700 (COO). ^1H NMR spectrum, δ , ppm 1.15 (t, 3H, J 7.4, CH_3); 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2 CH_3); 3.41 (br.t, 2H, J 7.0, CH_2); 3.50 (br.t, 4H, CH_2); 3.63 (br.t, 2H, J 7.2, CH_2); 4.03 (t, 2H, J 6.5, CH_2); 4.10 (q, 2H, J 7.1, CH_2); 6.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.97 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.87 (br, 1H, HCl); 12.68 (br, 1H, HCl). $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$.

**ՄԱՆՆԻԽԻ ՆԻՄՔԵՐԻ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ
ՊԻՊԵՐԱԶԻՆԱՊՐՈՊԻՈՖԵՆՈՆՆԵՐԻ ՆԻՂՐՈՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՆԱԿԱԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ա. Ն. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ե. ԹՈՒՄԱԶՅԱՆ, Ն. Զ. ՆԱԿՈԲՅԱՆ,
Զ. Ա. ՆՈՎԱՍՅԱՆ, Ռ. Պ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Պարաֆորմալդեհիդի, տեղակալված ֆենիլպիպերազինների և p-տեղակալված ալե-տոֆենոնների (p-տեղակալված էթանոնների) ամինամեթիլացման միջոցով սինթեզվել են 1-(4-տեղակալված ֆենիլ)-3- [4-[2(4)-տեղակալված ֆենիլ]պիպերազին-1-իլ]-2-Н(ֆենիլ)պրոպան-1-ոններ՝ Մաննիխի հիմքեր: Դեղաբանական հետազոտությունների համար ստացվել են վերջիններիս հիդրոքլորիդները: Բացահայտվել է, որ որոշ β-ամինակետոնների հիդրոքլորիդներ ունեն մեղմ թույլ կամ միջին արտահայտված հակաբորբոքային ակտիվություն:

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ГИДРОХЛОРИДОВ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОПРОПИОФЕНОНОВ –
ОСНОВАНИЙ МАННИХА**

**А.У. ИСАХАНИЯН, Р. Е. МУРАДЯН, А.Е. ТУМАДЖЯН, Н. З. АКОПЯН,
З. А. ОВАСЯН, Р. П. МХИТАРЯН и Г.А. ПАНОСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0014, пр. Азатутян, 26

E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Аминометилированием некоторых *n*-замещенных ацетофенонов и *n*-замещенных этанонов параформальдегидом и замещенными фенилпиперазинами осуществлен синтез 1-(4-замещенных фенил)-3-{4-[2(4)-замещенных фенил]пиперазин-1-ил}-2-Н(фенил)пропан-1-онов. Для проведения фармакологических испытаний получены гидрохлориды последних. Выявлено, что гидрохлориды β-аминокетонных обладают от слабой до умеренно-выраженной противовоспалительной активности.

REFERENCES

- [1] *Gevorgyan G.A., Isakhanyan A.U., Papoyan O.A., Panosyan G.A., Tumajyan A.E.* // Chem. Pharm. Zh., 37 (3), p. 45 (2003).
- [2] *Gevorgyan G.A., Avakyan A.P., Gasparyan N.K., Panosyan G.A.* // ZhORKh, 45 (12), p. 1854 (2009).
- [3] *Malakyan M.G., Vardevanyan L.A., Eghiazaryan D.E., Badzhinyan S.A., Aghababyan A.G., Gevorgyan G.A.* // Chem.-pharm.zh., 44 (8), p. 19 (2010).
- [4] *Malakyan M.G., Badzhinyan S.A., Vardevanyan L.A., Papoyan O.A., Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A.* // Chem.-pharm.zh., 44 (11), p. 45 (2010).
- [5] *Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A., Akopyan N.Z., Malakyan M.G., Vardevanyan L.A., Badzhinyan S.A., Panosyan G.A.* // Chem-Pharm. Zh., 45 (3), p. 16 (2011).
- [6] *Gasparyan N.K., Vardevanyan L. A., Yeghiazaryan D.E., Malakyan M.G., Badzhinyan S.A., Avakimyan D.A., Panosyan G.A., Gevorgyan G.A.* // Chem.-Pharm. zh., 45 (4), p. 28 (2011).
- [7] *Blagorodov S.G., Shepelev A.P., Dmitrieva N.A., Chernavskaya L.N., Koblik A.V., Suzdalev K.F., Kholodova N.V., Kuznetsov E.V., Bren Zh.V., Tskhadadze K.A., Nonsense V.A.* Pharmaceutical Chemistry Journal, №3, p. 292 (1987).
- [8] *Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C.* Lebensm. Wiss. Und Thechnol. 28 (1), p. 25 (1995).
- [9] *Lewin G.* // J Biochem Biophys Methods. 1996, Jan 11; 31 (1-2) #1.
- [10] *Guidelines for the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances,* edited by Khabriev RU, 2nd ed. Rework. And add., M. "Medicine", p. 832 (2009).
- [11] *Snchez-Moreno J.A., Larrauri, Saura-Calixto F.* A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols // Journal of the Science of Food and Agriculture, v. 76, №2, p. 270, 1998.

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY
OF HYDROCHLORIDES OF SUBSTITUTED
PIPERAZINOPROPIOPHENONES**

**A. U. ISAKHANYAN, L. A. VARDEVANYAN, N. Z. HAKOBYAN,
Z. A. HOVASYAN, R. P. MKHITARYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Research Center of Radiation Medicine and Burns, MoH RA

E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

We have prepared a series of new 1-(4-substituted phenyl)-3-[4-2(4)-substituted phenyl]-2-H(phenyl)-propane-1-ones dihydrochlorides and examined their antioxidant activities. Ketones reacted with paraformaldehyde and 4-[2(4)-substituted phenyl]-piperazin-1-yls in anhydrous ethanol and dioxanes to produce 1-(4-substituted phenyl)-3-[4- 2(4)-substituted phenyl]-2-H(phenyl)-propane-1-ones, which were isolated as thick oily substances and converted into the corresponding hydrochlorides. With the help of the photochemiluminescent method of analysis the antioxidant properties of the compounds obtained have been studied. It is established that some of the synthesized compounds manifest antioxidant and anti-inflammatory activities from weak to slowly expressed.

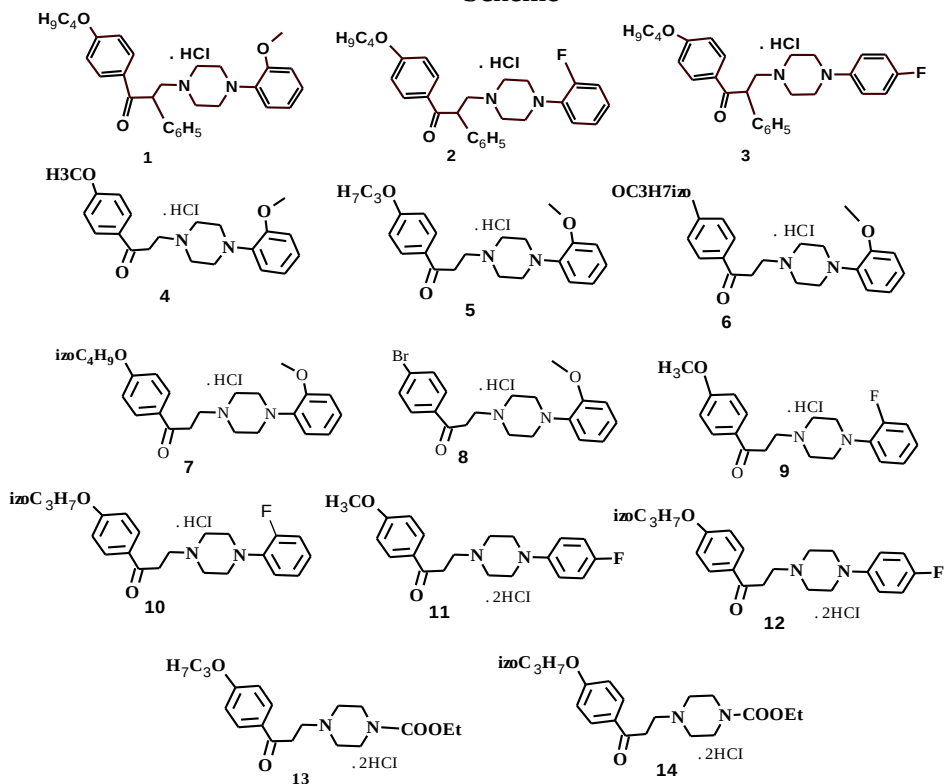
References 8.

It is well known that the development of most diseases such as stress, neuroses, cardiovascular diseases, malignant neoplasms, inflammation of various etiologies are accompanied by the activation of the process of free radical lipid peroxidation. Diseases of the cardiovascular system are referred to as "diseases of free radicals", since in these diseases the development of oxidative stress is noted and oxidative reactions become the main pathogenetic factor in the development of the disease. So, as a result of the induction of lipid peroxidation in the endothelium and membranes of the smooth muscle elements of the vessels, the permeability to calcium increases and hypoxic damage to the myocardium occurs, which leads to its ischemia. Protection of human tissues and organs from free radicals is provided by the endogenous antioxidant system of the body. However, endogenous

antioxidants by no means in all cases can protect a person from the development of oxidative stress. For this reason, the interest of researchers in the search for drugs with antioxidant properties for the prevention and treatment of diseases accompanied by an increase in free-radical oxidation reactions continues.

The aim of this study is to search for pharmacologically active compounds in the series of new β -amino ketones, and in particular, to study the antioxidant activity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones – Mannich bases **1-14**.

Scheme



Experimental pharmacological part

Antioxidant and antiradical activity (AOA and ARA) of substituted piperazinopropiophenone hydrochlorides was studied *in vitro* model systems. On the model of ascorbate-dependent Fe(II)-stimulated peroxidation, the AOA of the studied compounds was expressed as a percentage of the extent to which they contributed to a decrease in the formation of one of the end products of peroxidation, malondialdehyde (MDA), compared with control samples that did not contain these compounds. [5]. This method uses the ability to oxidize with atmospheric oxygen in dilute aqueous solutions of oleic acid residues in Tween-80 in the

presence of ferrous iron and ascorbic acid as peroxidation cofactors. To test the AOA/ARA of the studied compounds according to 2 other methods, it was necessary that the substances dissolve well in methanol, which somewhat limited the number of compounds tested. One of these methods is based on the principle of decolorization of alcohol solutions of a stable 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH*) radical under the action of compounds capable of neutralizing the DPPH* radical. ARA of substances is assessed by the decrease in the optical density of the DPPH* solution ($\lambda_{\text{max}} = 516 \text{ nm}$) when compounds are introduced into the reaction medium in increasing concentrations and is calculated as $1/C50$, where C50 is the amount of substance in moles required to reduce the initial concentration of DPPH* by 50% [6]. For comparison, the ARA of butylhydroxytoluene (W218405, ALDRICH), a synthetic analogue of vitamin E, was measured. The photochemiluminescent method was also used to assess the antioxidant capacity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones [7]. This method combines very fast photochemical activation of radical formation with highly sensitive luminometric detection: Free radicals are recorded by their reaction with a chemiluminescent substance (luminol) by measuring the emitted light. In the presence of compounds acting as "radical traps", the intensity of photochemiluminescence is suppressed. Software data processing is performed automatically immediately after the samples are entered into the device and the "Measurement" mode is switched on. Determination of the AOA of each sample was carried out at least three times in order to ensure the constancy of the effect obtained. Statistical processing of the obtained results was carried out based on the calculation of the arithmetic mean and standard error.

Results and its discussion

According to the obtained data, all tested β -amino ketone **1-14** hydrochlorides exhibited weak or moderate AOA: relative to the control in their presence, the formation of MDA was suppressed in the range from 6% to 22%. The experimental results showed that the majority of β -amino ketone dihydrochlorides tested by the DPPH* method did not have sufficient activity to reduce the initial concentration of DPPH* in solution to 50%: they reduced the concentration of DPPH* only to 70-80% of the initial, which did not allow calculating the $1/C50$ coefficient. However, 3 compounds were identified, in the presence of which the DPPH* solution was intensely discolored, although this required a long time. Based on this, i.e. taking into account the slow kinetics of antioxidant activity, these compounds can be classified as slow antioxidants, according to the proposed classification [8]. The coefficient characterizing the APA of these compounds was 0.99-1.12,

while the APA of butylhydroxytoluene was 2.0. These are the following connections: **8**. APA = 0.99; **5**. APA = 1.19; **7**. $\pm$ —ARA = 1.12.

By the photochemiluminescent method, it was revealed that the activity of the dihydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones, as well as the control preparation of butylhydroxytoluene, was within the measurable range only in the presence of 10 nanomoles in the reaction medium. The measurements showed that the studied compounds had a weakly expressed activity: 10 nanomoles of most of the substituted piperazinopropiophenone dihydrochlorides tested had the same effect as an average of 0.69 nanomoles of trolox. For comparison: AOA of 10 nanomoles of butylhydroxytoluene was equivalent to the activity of 1.64 ± 0.05 nanomoles of trolox. However, among the studied drugs, compounds were identified the activity of which in suppressing photo-induced chemiluminescence was rather high. These are **7** connections: AOA = 1.35 ± 0.06 c.u. and **2**. AOA = 2.04 ± 0.08 c.u.

Thus, analyzing the results obtained, a definite relationship was revealed between the chemical structure of compounds and their biological activity. Thus, on the basis of experimental data obtained by 3 different methods, it can be concluded that some of the tested compounds have antioxidant properties from weak to moderate severity; among the studied compounds, compounds (**7**, **2**) the activity of which in suppressing photo-induced chemiluminescence was quite high. The activity of the compounds under study depends on their structure. Thus, in the amine part of the molecule of compounds (**1-14**), the replacement of 4-(4-substituted phenyl)piperazine by 4-(2-substituted phenyl)piperazine (**2**, **5**, **7**, **8**) leads to the appearance of pronounced antioxidant properties.

Experimental chemistry

IR spectra were recorded on a NICOLET AVATAR 330 FT-IR spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded on a Mercury VX-300 spectrometer with a resonance frequency of 300.08 MHz, in a DMSO + CF_3COOD solution; internal standard – TMS. The melting point of the obtained substances was determined on a Boetius device. The individuality of the obtained compounds was confirmed by TLC on Silufol-254 plates in the system butanol – ethanol – acetic acid – water (8: 2: 1: 3), the developer was iodine vapor, as well as by elemental analysis data.

1-(4-Substituted phenyl)ethan-1-ones (I) and 1-(4-butoxyphenyl)-2-phenylethan-1-one (II) were obtained by the method [1-4].

Hydrochlorides of 1-(4-substituted phenyl)-3-{4-[2(4)-substituted phenyl]piperazin-1-yl}propan-1-ones (1-14). (General production method). A mixture of 0.1 mol of 1-(4-substituted phenyl)ethanone, 3.3 g (0.11 mol) of paraformaldehyde, 0.11 mol of amine hydrochloride and 5-6

drops of hydrochloric acid (to pH 1) in dry dioxane was heated on water bath for 8-10 hours at a temperature of 85-90°C. After distilling off dioxane, the residue was dissolved in water and extracted with ether (3×100 ml) to remove the unreacted ketone. To the aqueous layer was added 40% sodium hydroxide solution to pH 8-9 and extracted with ether (3×100 ml). The ether extracts were dried over dry Na₂SO₄ and ether was distilled off. To the residue was slowly added dropwise a saturated solution of hydrogen chloride (to pH 1 using universal indicator paper). The precipitate **1-14** was filtered off, recrystallized from abs. acetone.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (1). Yield 48%, mp 169-170°C, Rf 0.63. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 0.97 (t, 3H, J 7.3 CH₃); 1.48 (tp, 2H, J₁ 7.6, J₂ 7.4, CH₂); 1.75 (tt, 2H, J₁ 7.6, J₂ 6.4, CH₂); 2.81-3.54 (br, 9H, 4CH₂ CH); 3.81 (s, 3H, CH₃); 4.01 (t, 2H, J 6.4, CH₂), 4.01 (br, 1H, CH), 5.94 (br, 1H, CH); 6.79-6.96 (m, 6H, 6CH); 7.17-7.44 (m, 5H, 5CHPh); 8.02 (br.d, 2H, J 8.7, 2CH, 1.80 (br, 1H, HCl). C₃₀ H₃₇ClN₂O₃.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (2). Yield 50%, mp 164-167°C, Rf 0.85. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1675 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 0.98 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.48 (m, 2H, CH₂); 1.75 (m, 2H, CH₂); 2.66 (br, 5H); 2.99 (4H); 3.40 (br, 1H); 4.00 (t, 2H, J 6.4, CH₂), 4, 91 (br, 1H, CH), 6, 81 -, 01 (m, 6H, 6CH, Ar); 7.15 (m, 1H, CH); 7.25 (m, 2H, 2CH); 7.32 (m, 2H, 2CH); 7.25 (m, 2H, 2CH); 7.96 (d, 2H, J 8.8, 2CH), 1.82 (br, 1H, HCl). C₂₉ H₃₄ Cl FN₂O₂.

1-(4-Butoxyphenyl)-3-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-2-phenylpropan-1-one hydrochloride (3). Yield 51%, mp 177-178°C, Rf 0.65 IR spectrum, ν , cm^{-1} ; 1675 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 0.97 (t, 3H, J 7.3, CH₃); 1.47 (mt, 2H, J₁ 7.5, J₂ 7.3, CH₂); 1.74 (mt, 2H, J₁ 7.5, J₂ 6.4, CH₂); 2.70-3.65 (br, 9 H, 4CH₂ CH), 4.00 (t, 2H, J 6.4, CH₂); 4.00 (br, 1H, CH), 5.90 (br, 1H, CH); 6.87-6.97 (m, 6H, C₆H₄, 2CH); 7.20 (br.t, 1H, J 7.5, CH); 7.29 (br.t, 2H, J 7.5, 2CH); 7.40 (br.d, 2H, J 7.7, 2CH); 8.02 (d, 2H, J 8.7, 2CH), 1.81 (br, 1H, HCl). C₂₉H₃₄Cl F N₂ O₂. C₂₉ H₃₄ Cl F N₂ O₂.

1-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (4). Yield 55%, mp 181-183°C, Rf 0.56. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1675 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 3.34 (br, 2H, CH₂), 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂), 3.67 (d br., 2H, J 11.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.87 (s, 6H, 2CH₃); 4.99 (br, 1H, HCl). 6.86-7.00 (m, 4H, 4CH); 7.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.80 (br, 1H, HCl). C₂₁H₂₇ClN₂O₃.

3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-propoxyphenyl)propan-1-one hydro chloride (5). Yield 56%, mp 183-185°C, Rf 0.56. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1680 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 1.05 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.81 (br.ss, 2H, J 7.0, CH₂); 3.25 (br, 4H, N (CH₂)₂); 3.49 (br, 4H, N

(CH₂)₂); 3.61 (br, 2H, CH₂); 3.68 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 4.03 (t, 2H, J 6.5); 6.86-7.00 (m, 4H, C₆ H₄); 7.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 1, .80 (br, 1H, HCl). C₂₃H₃₁ClN₂O₃.

1-(4-Isopropoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (6). Yield 52%, mp 186-188°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1670 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.25 (br, 4H, 2CH₂); 3.49 (br, 4H, 2CH₂); 3.61 (br, 2H, 2CH₂), 3.67 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 4.75 (sp, 1H, J 6.0, CH); 6.86-7.00 (m, 4H, 4CH); 7.00 d, 2H, J 8.8, CH); 8.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 12.58 (br, H, HCl). C₂₃H₃₁ClN₂O₃.

1-(4-Isobutoxyphenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydro chloride (7). Yield 49%, mp 192-193°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1680 (C=O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 1.05 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.25 (br, 2H, CH₂); 3.34 (m, 2H, CH₂); 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂); 3.67 (d br, 2H, J 11.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.4, CH₂); 3.87 (s, 3H, CH₃); 4.75 (cn, H, CH); 6.86-6.94 (m, 2H, 2CH); 7.03 (ddd, 1H, J1 8.5, J2 7.1, J3 1.6, CH); 7.10 (dd, 1H, J1 7.9, J2 1.6, CH); 7.67 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 7.98 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₄H₃₄ClN₂O₃.

1-(4-Bromophenyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propan-1-one hydrochloride (8). Yield 40%, mp 193-195°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1680 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 3.34 (m, 2H, CH₂); 3.43-3.54 (m, 6H, 3CH₂); 3.67 (br.d, 2H, J1 1.5, CH₂); 3.78 (t, 2H, J 7.4, CH₂); 3.87 (s, 3H, CH₃); 6.86-6.94 (m, 2H, 2CH), 7.03 (ddd, 1H, J1 8.5, J2 7.1, J3 1.6, CH); 7.10 (dd, 1H, J1 7.9, J2 1.6, CH); 7.67 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 7.98 (d, 2H, J 8.5, 2CH); 12.44 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₄ClBrN₂O₂.

3-[4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one hydrochloride (9). Yield 58%, mp 202-205°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1660 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 3.25 (br, 4H, 2CH₂), 3.49 (br, 4H, 2CH₂), 3.62 (br, 2H, CH₂), 3.69 (br.t, 2H, J 7.5, CH₂) ; 3.84 (s, 3H, CH₃); 6.98-7.03 (m, 4H, 4CH); 7.03 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 8.00 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11, 80 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₄ClFN₂O₂.

3-[4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-isopropoxyphenyl)propan-1-one hydrochloride (10). Yield 48%, mp 190-191°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1680 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH); 3.20-3.70 (m, 12H, 6CH₂); 4.75 (sp, 1H, J 6.0, CH); 6.98 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 6.95-7.15 (m, 4H, C₆ H₄); 7.98 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 11.78 (br, 1H, HCl). C₂₂H₂₈ClFN₂O₂.

3-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one dihydro chloride (11). Yield 56%, mp 198-199°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 1670 (C = O). ¹H NMR spectrum, δ , ppm 3.10-3.78 (br, 12H, 6 CH₂); 3.84 (s, 3H, CH₃); 6.86-7.29 (m, 8H, 8CH); 8.00 (d, 2H, J 8.9, 2CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₀H₂₅Cl₂FN₂O₂.

3-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-(4-isopropoxyphenyl)propan-1-one dihydrochloride (12). The yield is 52%. mp 187-189°C. Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1670 (C = O). ^1H NMR spectrum, d, ppm 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃), 3.10-3.78 (m, 12H, 6CH₂), 6.86-7.29 (m, 8H, 8CH); 9.72 (br, 1H, HCl); 11.96 (br, 1H, HCl). C₂₂ H₂₉ Cl FN₂ O₂.

4-[3-oxo-3-(4-propoxyphenyl)propyl]piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester dihydrochloride (13). Yield 42%, mp 185-187°C, Rf 0.54. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1660 (C = O), 1700 (COO). ^1H NMR spectrum, d, ppm 1.05 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.26 (t, 3H, J 7.1, CH₃); 1.81 (br.ss, 2H, J 7.0, CH₂); 3.41 (br.t, 2H, J 7.2, CH₂); 3.50 (br, 4H, 2CH₂); 3.63 (br.t, 2H, J 7.2, CH₂); 4.03 (t, 2H, J 6.5, CH₂); 4.10 (q, 2H, J 7.1, CH₂); 6.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.97 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.87 (br, 1H, HCl). C₁₉ H₂₉ Cl N₂ O₄.

4-[3-(4-isopropoxyphenyl)-3-oxopropyl]piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester dihydrochloride (14). Yield 45%, mp 182-184°C, Rf 0.55. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 1700 (COO). ^1H NMR spectrum, d, ppm 1.15 (t, 3H, J 7.4, CH₃); 1.34 (d, 6H, J 6.0, 2CH₃); 3.41 (br.t, 2H, J 7.0, CH₂); 3.50 (br.t, 4H, CH₂); 3.63 (br.t, 2H, J 7.2, CH₂); 4.03 (t, 2H, J 6.5, CH₂); 4.10 (q, 2H, J 7.1, CH₂); 6.99 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 7.97 (d, 2H, J 8.8, 2CH); 11.87 (br, 1H, HCl); 12.68 (br, 1H, HCl). C₁₉ H₃₀ Cl₂ N₂ O₂.

**ՄԱՆՆԻՒԻ ՆԻՄՔԵՐԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ
ՊԻՊԵՐԱԶԻՆԱՊՐՈՊԻՌՈՖԵՆՈՆՆԵՐԻ ՆԻԴՐՈՔՆՈՐԻՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՆԱԿԱԾՈՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ա. Ն. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ, Լ. Ա. ՎԱՐԴԵՎԱՆՅԱՆ, Ն. Զ. ՆԱԿՈՐՅԱՆ, Զ. Ա. ՆՈՎԱՍՅԱՆ,
Ռ. Պ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Տեղակալված ալկալոիդները և էթանոնները, պարաֆորմալդեհիդի և տեղակալված ֆենիլպիպերազինների փոխազդեցությամբ, ամինամեթիլացման ռեակցիայով, խճֆթեզվել են 1-(4-տեղակալված ֆենիլ)-3-[4-[2(4)-տեղակալված ֆենիլ]-պիպերազին-1-իլ]-2-ի-(ֆենիլ)պրոպան-1-ոնները և դրանց հիդրոլորիդները: Ուսումնասիրվել է վերջիններիս հակաօքսիդանտային ակտիվությունը: Հայտնաբերվել է, որ որոշ միացություններ օժտված են միջին ուժգնությամբ հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Հաստատվել է, որ ակտիվության ի հայտ գալը պայմանավորված է հետազոտվող միացության կառուցվածքի փոփոխությամբ:

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОХЛОРИДОВ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОПРОПИОФЕНОНОВ

А. У. ИСАХАНИЯН, Л. А. ВАРДЕВАНИЯН, Н. З. АКОПЯН, З. А. ОВАСЯН,
Р. П. МХИТАРЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

Представлен синтез серии новых 1- (4-замещенных фенил)-3-[4-2(4)-замещенных фенил] -2-Н(фенил)пропан-1-онов и их гидрохлоридов. Исследована их антиоксидантная активность. Пиперазинопропиофеноны получены реакцией замещенных кетонов с параформальдегидом и 4-[2(4)-замещенных фенил]пиперазинами в безводном этаноле. Полученные 1-(4-замещенные фенил)-3-{4-[2(4)-замещенные фенил]пиперазин-1-ил}пропан-1-оны выделены в виде жирных маслянистых веществ и превращены в соответствующие гидрохлориды, которые являются белыми кристаллическими веществами. С помощью фотохемилюминесцентного метода анализа изучены антиоксидантные свойства полученных соединений. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений проявляют антиоксидантную активность со слабой и умеренно выраженной активностью. Выявлено, что проявление активности зависит от изменения структуры исследуемого соединения.

REFERENCES

- [1] Malakyan M.G., Vardevanyan L.A., Egiazaryan D.E., Badjinyan S.A., Aghababyan A.G., Gevorgyan G.A. // Pharm. Chem. J., 2010, 44, 8, 19.
- [2] Malakyan M.G., Badzhinyan S.A., Vardevanyan L.A., Papoyan O.A., Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A. // Pharm. Chem. J., 2010, 44, 11, 45.
- [3] Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A., Akopyan N.Z., Malakyan M.G., Vardevanyan L.A., Badzhinyan S.A., Panosyan G.A. // Pharm. Chem. J., 2011, 45, 3, 16.
- [4] Gasparyan N.K., Vardevanyan L.A., Yegiazaryan D.E., Malakyan M.G., Badzhinyan S.A., Avakimyan D.A., Panosyan G.A., Gevorgyan G.A. // Pharm. Chem. J., 2011, 45.4, 28.
- [5] Blagorodov S.G., Shepelev A.P., Dmitrieva N.A., Chernavskaya L.N., Koblik A.V., Suzdalev K.F., Kholodova N.V., Kuznetsov E.V., Bren Zh V.V., Tskhadadze K.A., Bren V.A. // Pharm. Chem. J., 1987, №3, p. 292.
- [6] Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Lebensm. Wiss. Und Thechnol. 1995, 28, 1, p. 25.
- [7] IN, Lewin G. Photochemiluminescent detection of antiradical activity; IV: testing of lipid-soluble antioxidants. // J Biochem Biophys Methods. 1996, Jan 11; 31, (1-2), 1.
- [8] Nchez-Moreno C.S., Larrauri J.A., Saura-Calixto F.A. // Journal of the Science of Food and Agriculture, 1998, v. 76, №2, p. 270.

**THE BEHAVIOR OF 1-PROPARGYL-3-NITRO-1*H*-1,2,4-TRIAZOLE
IN ALCOHOLIC POTASSIUM HYDROXIDE
AND AQUEOUS-ALCOHOLIC POTASH SOLUTIONS**

**L. A. BICHAKHCHYAN², A. G. HASRATYAN², A. G. SHAKHATUNI³,
G. G. DANAGULYAN^{1,2} and H. S. ATTARYAN^{1,2}**

¹Russian-Armenian University
123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: hovelennatt@mail.ru

²The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ani_hasratyan@mail.ru

³Molecule Structure Research Center NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: shahatuni@yahoo.com

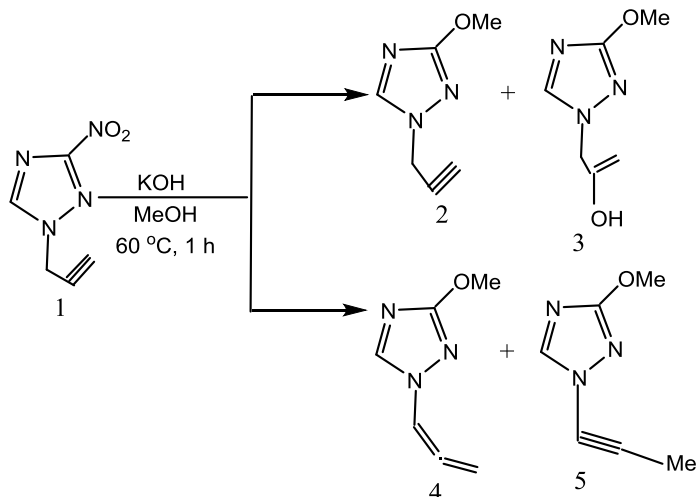
The reaction of 1-propargyl-3-nitro-1,2,4-pyrazole in an aqueous methanol solution of potash is accompanied by nucleophilic substitution of the nitro group with a methoxy group; simultaneously, hydration of the triple bond occurs chemoselectively. The same reactions – nucleophilic exchange and hydration of the triple bond occur in water-ethanol and water-*n*-propanol solutions of potash using the example of 1-propargyl-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole. When carrying out a similar reaction in isopropyl alcohol, only prototropic rearrangement of the propargyl substituent at the nitrogen atom of the heterocycle was noted.

References 4.

In our recent report [1], it has been shown that 1-substituted-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazoles in alcoholic KOH solutions easily undergo nucleophilic substitution of the nitro group for methoxy, ethoxy, and *n*-propoxy groups, transforming into the corresponding 3-alkoxy derivatives of 1-substituted-1*H*-1,2,4-triazoles. Note that in the above mentioned examples, the studied compounds, as well as the resulting reaction products, at the nitrogen atom contained substituents that were stable in alcoholic KOH solutions. Since the propargyl substituent at the nitrogen atom of the heteroring in alcoholic solutions of KOH undergoes prototropic rearrangement [2], which can complicate the process, in this communication we have studied the behavior of 1-propargyl-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole (**1**) in alcoholic solutions of potassium hydroxide.

According to the ^1H NMR spectrum, it was found that in a methanol solution of potassium hydroxide, in addition to the product of nucleophilic substitution of the nitro group with a methoxy group (compound **2**), a mixture of three more products was also formed, namely, compounds **3**, **4**, and **5** (Scheme 1).

Scheme 1



Hydration of the triple bond leads to the formation of triazole **3**, but, at the same time, acetylene-allene rearrangement (triazole – **4**) and migration of the triple bond also occur to form triazole **5**.

The structure of compounds **2**, **3**, **4** and **5** in the mixture was confirmed by the data of IR and ^1H NMR spectra. The IR spectra revealed stretching vibrations of the triple bond in the region of 2210 cm^{-1} (triazoles **2** and **5**), as well as vibrations in the region of 1955 cm^{-1} , which characterize the allene group (triazole **4**). The IR spectrum also contains stretching vibrations of the double bond in the region of 1650 cm^{-1} and vibrations in the region of $3300\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$, characteristic of the hydroxyl group (triazole **3**).

^1H NMR spectra of compound **1** and a mixture of compounds **2**–**5** were recorded on a “Bruker Avance NEO 400” spectrometer in DMSO- d_6 . Starting compound **1**: δ , ppm, Hz: 3.24 t (1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$), 5.27 d (2H, $J=2.6$, NCH_2), 8.79 s (1H, $=\text{CH}$). For triazole **2**: 3.27 t (1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$), 4.18 d (2H, $J=2.6$, NCH_2), 3.35 s (3H, OCH_3), 8.15 s (1H, $=\text{CH}$). For compound **3**, protons of the vinyl group were found at 4.22 and 4.31 ppm. (AB type system with $J=2.8$), and at 3.28 ppm the proton of the hydroxyl group appears. Compound **4** exhibits characteristic signals from the protons of the allene group: 5.75 d (1H, $J=6.4$, $=\text{CH}$) and 7.48 t (1H, $J=6.4$, $=\text{CH}_2$). For compound **5** in the ^1H NMR spectrum at 2.02 ppm, a singlet of protons of the $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ group was found.

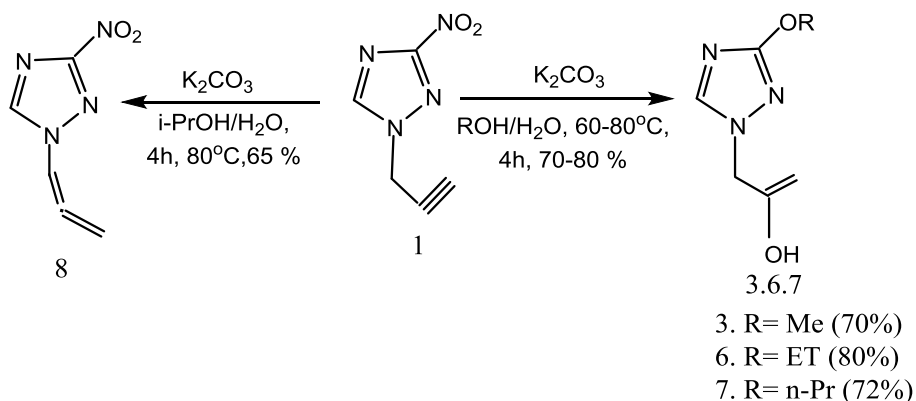
Since, pursuant to our experiments with triazole **1**, nucleophilic exchange in a methanol solution of potassium hydroxide is also accompanied

by a number of other competitive processes leading to the formation of a difficult-to-separate mixture of triazoles **3-5**, we modified the reaction conditions and studied the process of nucleophilic exchange in a water-methanol potash solution.

The first experiments showed that not only nucleophilic exchange proceeded successfully in a water-methanol potash solution, but it was also chemoselectively accompanied by hydration of the triple bond [3]. The same nucleophilic exchange and triple bond hydration of 1-propargyl-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole (**1**) proceeded in water-ethanol and water-*n*-propanol potash solutions (Scheme 2).

During the transition from *n*-propanol to isopropanol, no nucleophilic exchange of the nitro group was observed, and the triple bond chemoselectively underwent prototropic rearrangement with the formation of triazole **8** (Scheme 2).

Scheme 2



Thus, we managed to develop conditions for the chemoselective transformation of 1-propargyl-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole in an aqueous alcohol solution of potash into various derivatives of 1,2,4-triazole, due to the nucleophilic substitution of the nitro group by alkoxy group, with a simultaneous transformation in the propargyl part of the molecule.

Experimental Part

3-(3-Methoxy-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-en-2-ol (3). To a mixture of 7.6 g (0.05 mol) of compound **1**, 3.4 g (0.025 mol) of K₂CO₃, 0.9 ml of water and 25 ml of MeOH are added and the mixture is heated at 60°C in a flask with a reflux condenser for 4 h. The MeOH is removed under reduced pressure, after which 5 ml of H₂O is added and extracted with CH₂Cl₂. After removal of CH₂Cl₂, the residue is distilled under reduced pressure. Yield 5.4 g (70%), bp 98–100 °C (1 mm Hg), n_D²⁰ 1.500. IR spectrum, ν , cm^{−1}: 1550 (cycle), (C=C), 3300–3450 (OH). ¹H NMR spectrum, δ , ppm (J, Hz): 3.28

(1H, br, OH); 3.55 (1H, s, O-CH₃); 4.22 (1H, d, $J = 2.8$, =CH₂); 4.31 (1H, d, $J = 2.8$, =CH₂); 4.94 (2H, s, N-CH₂); 8.66 (1H, s, H-5). ¹³C NMR spectrum, δ , ppm: 53.2; 85.9; 104.5; 146.3; 155.4, 162.0. Found, %: C 46.32; H 5.71; N 27.32. C₆H₉N₃O₂. Calculated, %: C 46.45; H 5.80; N 27.09.

3-(3-Ethoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-en-2-ol (6) is obtained similarly to the previous example with the difference that instead of MeOH the reaction is carried out in EtOH at a temperature of 80°C. Yield 6.7 g (80%), bp 102-105°C (1 mm Hg), n_D^{20} 1.500. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1555 (cycle), 1645 (C=C), 3300–3400 (OH). ¹H NMR spectrum, δ , ppm (J , Hz): 1.25 (3H, t, $J = 6.95$, CH₂CH₃); 3.15 (1H, br, OH); 3.76 (2H, q, $J = 6.95$, CH₂CH₃); 4.16-4.29 (2H, m, =CH₂); 4.91 (2H, s, NCH₂); 8.65 (1H, s, =CH). ¹³C NMR spectrum, δ , ppm: 13.7; 53.4; 62.9; 86.2; 104.56; 146.2, 154.4. Found, %: C 49.65; H 6.72; N 24.61. C₇H₁₁N₃O₂. Calculated, %: C 49.70; H 6.50; N 24.85.

3-(3-Propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-en-2-ol (7) is obtained similarly to the previous example with the difference that instead of EtOH, the reaction is carried out in n-PrOH at a temperature of 80°C. Yield 6.5 g (72%), bp 106-110°C (1 mm Hg), n_D^{20} 1.5020. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1555 (cycle), 1650 (C=C), 3300–3400 (OH). ¹H NMR spectrum, δ , ppm (J , Hz): 0.90 (3H, t, $J = 7.4$, CH₂CH₃); 1.66 (2H, rt, $J = 7.4$ and 6.4, CH₂CH₃); 3.25 (1H, br, OH); 3.67 (2H, t, $J = 6.4$, O-CH₂); 4.19 (1H, d, $J = 2.6$, =CH); 4.28 (1H, d, $J = 2.6$, =CH); 4.93 (2H, s, N-CH₂); 8.65 (1H, s, H-5). ¹³C NMR spectrum, δ , ppm: 9.9; 21.3; 53.3; 68.7; 86.0; 110.0; 146.1, 154.4. Found, %: C 52.61; H 7.32; N 22.72. C₈H₁₃N₃O₂. Calculated, %: C 52.48; H 7.10; N 22.95.

3-Nitro-1-(allenyl)-1H-1,2,4-triazole (8) is obtained similarly to the previous example with the difference that instead of n-PrOH the reaction is carried out in iso-PrOH at a temperature of 90°C, the reaction time is 5 h. Yield 4.4 g (58%), mp 65-66°C (Me₂CO). IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1530 (cycle), 1590 (C=C-C=C). ¹H NMR spectrum, δ , ppm (J , Hz): 5.83 (2H, d, $J = 6.5$, $\underline{CH}=C=CH_2$); 7.64 (1H, t, $J = 6.5$, CH=C=CH₂); 8.76 (1H, s, H-5). ¹³C NMR spectrum, δ , ppm: 89.1; 97.5; 144.9, 201.1. Found, %: C 39.68; H 2.31; N 36.58. C₅H₄N₄O₂. Calculated, %: C 39.49; H 2.63; N 36.84.

IR spectra were recorded on the spectrum of "Thermo Nicolet Nexus" in vaseline oil. The spectra ¹H, ¹³C were recorded on a Varian "Mercury-300 VX" spectrometer (300 and 75 MHz, respectively, in a DMSO-d₆-CCl₄ solution, 1: 3, at a temperature of 298 K). Elemental analysis was performed on a Euro Vector EA 300 instrument. Triazole 1 was obtained according to the literature method [4].

**1-ՊՐՈՊԱՐԳԻԼ-3-ՆԻՏՐՈ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼԻ ՎԱՐՔԸ ԿԱԼԻՈՒՄԻ
ՏԻԴՐՕՔՍԻԴԻ ԶՐԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՈՒՄ ԵՎ ՊՈՏԱՇԻ ԶՐԱ-ՍՊԻՐՏԱՅԻՆ
ԼՈՒԾՈՒՅԹՈՒՄ**

**Լ. Ա. ԲԻՉԱԽՉՅԱՆ, Ա. Գ. ՎԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ա. Գ. ՇԱԽԱՏՈՒՆԻ,
Գ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ և Ն. Ս. ԱԹԹԱՐՅԱՆ**

*1-Պրոպարգիլ-3-նիտրո-1,2,4-պիրազոլի փոխազդեցությունը պոտաշի ջրա-մեթա-
նոլային լուծույթում ուղեկցվում է նիտրո խմբի նուկլեոֆիլ տեղակարմամբ մեթօքսի
խմբով, միաժամանակ տեղի է ունենում եռակի կապի քեմոսեկտիվ հիդրատացում:
Նույն փոխազդեցությունները՝ նուկլեոֆիլ փոխանակման և եռակի կապի հիդրատացում,
ընթանում են նաև պոտաշի ջրա-էթանոլային և ջուր-ն-պրոպանոլային լուծույթներում,
1-պրոպարգիլ-3-նիտրո-1H-1,2,4-տրիազոլի դեպքում: Նմանատիպ ռեակցիաները
իզոպրոպիլ սպիրտում իրականացնելիս նկատվել է միայն հետերոցիկլի ազոտի ատոմի
մոտ գտնվող պրոպարգիլ տեղակալիչի պրոտոտրոպ վերախմբավորում:*

**ПОВЕДЕНИЕ 1-ПРОПАРГИЛ-3-НИТРО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛА
В СПИРТОВОМ РАСТВОРЕ ГИДРОКСИДА КАЛИЯ И ВОДНО-
СПИРТОВОМ РАСТВОРЕ ПОТАША**

**Լ. Ա. ԲԻՇԱԽՉՅԱՆ², Ա. Գ. ԱՏՐԱՏՅԱՆ², Ա. Գ. ՇԱԽԱՏՈՒՆԻ³,
Գ. Դ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ^{1,2} և Օ. Ս. ԱՏՐԱՅԱՆ^{1,2}**

¹ Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123
E-mail: hovelenatt@mail.ru

² Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: ani_hasratyan@mail.ru

³ Центр исследования строения молекул
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26
E-mail: shahatuni@mail.ru

Реакция 1-пропаргил-3-нитро-1,2,4-пиазола в водно-метанольном растворе поташа сопровождается нуклеофильным замещением нитро группы метоксигруппой. Одновременно хемоселективно происходит гидратация тройной связи. Те же реакции – нуклеофильный обмен и гидратация тройной связи, протекают в водно-этанольном и водно-*n*-пропанольном растворах поташа на примере 1-пропаргил-3-нитро-1H-1,2,4-триазола. При проведении аналогичной реакции в изо-пропиловом спирте отмечена лишь прототропная перегруппировка пропаргильного заместителя у атома азота гетероцикла.

REFERENCES

- [1] Hasratyan A.H., Sukoyan A.A., Shahatuni A.G., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. // Chem. Heterocycl. Compd., 2020, v. 56 (8), p. 1100. [Khim. Geterotsikl. Soedin, 2020, 56 (8), 1100-1102.]
- [2] Вартанян С.А., Баданян Ш.О. // Успехи химии, 1976, v. 36, p. 1563.
- [3] Петров А.Д. // Успехи химии, 1952, v. 21, p. 251.
- [4] Zakaryan G.B., Hayotsyan, S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Panosyan G.A., Danagulyan G.G. // Chem. Heterocycl. Compd., 2016, v. 52, p. 253. [Khim. Geterotsikl. Soedin, 2016, 52, 253].

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-(2,2-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРО-2Н-
ПИРАН-4-ИЛ)-2-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРО-1Н-
СПИРО[БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОПЕНТАН]-4(6Н)-ОНА**

**А. И. МАРКОСЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, С. С. МАМЯН,
Х. С. АКОПЯН и Р. С. СУКАСЯН**

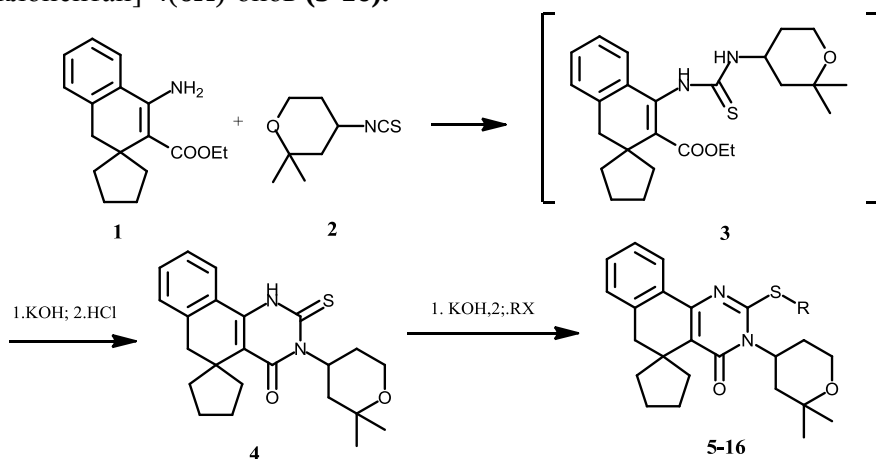
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатуян, 26
E-mail: ashot@markosyan.am

Взаимодействием этил 4'-амино-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата с 4-изотиоцианато-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пираном разработан метод синтеза 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-она (тиоксобензо[h]хиназолин). Алкилированием последнего алкилгалогенидами различного строения получены 2-алкилтиозамещённые 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-оны. Тиоксобензо[h]хиназолин переведён в 2-гидразинил-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он, который в присутствии щелочи подвергся гидразинолизу, образуя 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он. Исходя из гидразинил бензо[h]хиназолина синтезированы 4-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-а]хиназолин-6,1'-циклопентан]-5(7Н)-оны. Изучена антимоноаминоксидная активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библи. ссылок 23.

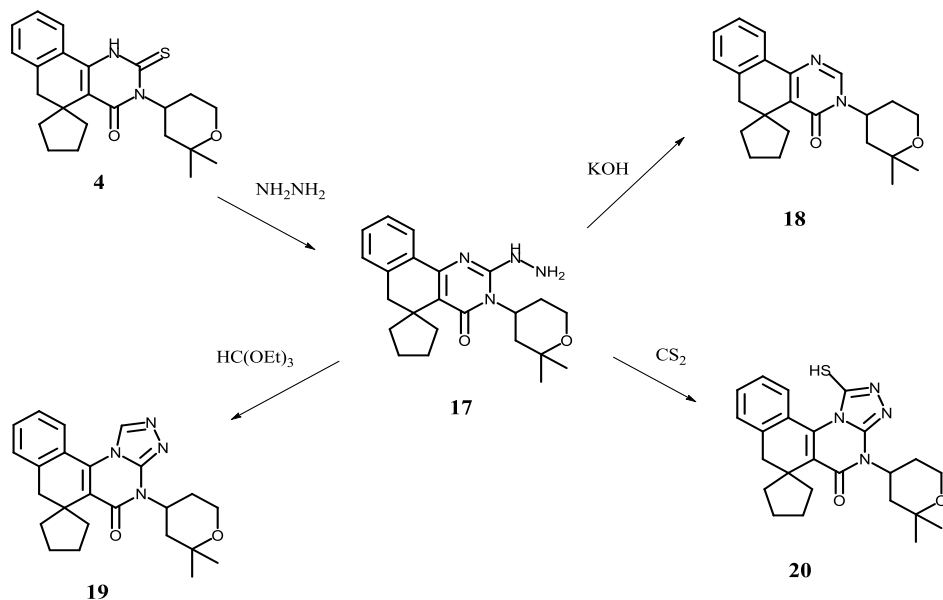
Интерес к синтезу бензо[h]хиназолиновых соединений в последние годы значительно вырос, что обусловлено их ценными биологическими свойствами [1-9]. Исследования, проведённые нами ранее, подтверждают целесообразность их продолжения в области бензо[h]хиназолинов спироциклического ряда [10-20]. В настоящем сообщении приводятся данные о синтезе бензо[h]хиназолинов, спироконденсированных в пятом положении с циклопентановым циклом и содержащих в третьем положении тетрагидропирановый заместитель. С этой целью этил 4'-амино-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (**1**) [21] введен во взаимодействие с 4-изотиоцианато-2,2-диметилтетрагидро-

2Н-пираном (2) и полученный этил 4'-[3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиоуреидо]-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (3) без выделения из реакционной среды циклизован в 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (4). Последний в присутствии гидроксида калия введен в реакцию с алкилгалогенидами различного строения, что привело к получению 2-тиозамещённых 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-онов (5-16).



R=CH₃ (5); C₂H₅ (6); C₃H₇ (7); CH₂CH=CH₂ (8); C₄H₉ (9); CH₂C(CH₃)=CH₂ (10); CH₂COOEt (11); CH₂C₆H₄ (12); 4-ClC₆H₄CH₂ (13); 4-BrC₆H₄COCH₂ (14); C₆H₅NHCOCH₂ (15); 4-CH₃C₆H₄NHCOCH₂ (16).

2-Тиоксобензо[*h*]хиназолин (4) в растворе гидрата гидразина переведён в 2-гидразинил-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (17). Последний в присутствии щелочи подвергался спонтанному расщеплению (гидразинолиз), в результате чего был выделен 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (18). Конденсацией 2-гидразинобензо[*h*]хиназолина 17 с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты и сероуглеродом синтезированы 4-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-5(7Н)-он (19) и 4-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-меркапто-4Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-5(7Н)-он (20), соответственно.



Исследовано влияние некоторых синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) в опытах *in vitro*. Источником фермента служил 50% гомогенат мозга крыс, полученный путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным объемом 2.5% раствора детергента «аркопал». Активность МАО определяли в полученном 50% гомогенате мозга в процентах к контролю. За 100% принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Средние значения и стандартные ошибки высчитаны из 3-4 опытов. Результаты опытов обработаны по методу Стьюдента-Фишера [22,23] (табл.).

Таблица

**Данные по антимоноаминоксидазной активности
некоторых синтезированных соединений
на активность МАО в условиях *in vitro***

Соединение	Заместитель	Ингибиров. МАО, %	Доза, мкмоль/мл
4	H	27±7	5
5	CH ₃	33±3	5
6	C ₂ H ₅	34±4	5
7	C ₃ H ₇	0	5
8	CH ₂ CH=CH ₂	43±5	5
9	C ₄ H ₉	62±6	5
10	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	40±3	5
11	CH ₂ COOEt	60±5	5
12	CH ₂ C ₆ H ₄	50±6	5

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе «Varian Mercury-300», с частотой соответственно 300.8 и 75.46 МГц, внутренний стандарт – ТМС или ГМДС, растворитель: DMSO/ CCl_4 – 1/3. ТСХ проведена на пластинках «Silufol^R», проявитель – пары йода.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (4). Смесь 2.71 г (0.01 моля) этил 4'-амино-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (1), 1.73 г (0.01 моля) 4-изотиоцианато-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пирана [17] и 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. добавляют раствор 1.12 г (0.02 моля) гидроксида калия в 10 мл воды и смесь кипятят в течение 5 ч. Охлаждают и при перемешивании подкисляют 10% соляной кислотой до pH 3.0-3.5. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.75 г (44%) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина 4, т. пл. 194-196°C, R_f 0.78 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1089 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1629 (C=C); 1666 (C=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , м.д., Гц: 1.22 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.31 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.31-1.42 (м, 2Н, циклопентан), 1.49-1.60 (м, 2Н, тгп), 1.61-1.75 (м, 2Н, циклопентан), 1.78-1.94 (м, 2Н, циклопентан), 2.02-2.20 (м, 2Н, циклопентан), 2.55 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.75 (с, 2Н, C_6H_2), 2.76 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.69 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.76 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 6.14 (тг, 1Н, J=12.6, 4.0, тгп), 7.14-7.19 (м, 1Н, аром.), 7.24-7.38 (м, 2Н, аром.), 7.92-7.97 (м, 1Н, аром.), 11.95 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.6 (CH_3 тгп), 25.4 ($2 \times \text{CH}_2$ циклопентан), 27.4 (CH_2 тгп), 31.4 (CH_3 тгп), 34.9 (CH_2 циклопентан), 35.2 (CH_2 циклопентан), 37.3 (CH_2 тгп), 42.2 (C_6H_2), 43.0 (C5), 55.7 (CH_3 тгп), 60.7 (CH_2 тгп), 72.2 (Cтгп), 118.7 (C4а), 124.6 (CH аром.), 125.5 (Cаром.), 126.2 (CH аром.), 127.8 (CH аром.), 130.4 (CH аром.), 136.7 (Cаром.), 142.3 (C10б), 159.7 (C4), 176.5 (C2). Найдено, %: С 69.82; Н 7.20; N 6.94; S 8.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 69.66; Н 7.12; N 7.06; S 8.09.

2-Тиозамещенные 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (5-16) (общая методика). В реакционную колбу с обратным холодильником помещают смесь 1.98 г (0.005 моля) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина 4, 0.34 г (0.005 моля) гидроксида калия, 30 мл абсолютного этанола и кипятят 10 мин. Затем добавляют 0.005 моля алкилгалогенида и продолжают кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 20 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-метилтио-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (5). Выход 1.9 г (93%), т. пл. 218-219°C, Rf 0.72 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1085 (C-O-C); 1605 (C=C аром); 1654 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.д., Гц : 1.25 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.30 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.34-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 2Н, тгп), 1.62-1.76 (м, 2Н, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2Н, циклопентан), 2.07-2.30 (м, 2Н, циклопентан), 2.68 (с, 3Н, S- CH_3), 2.74 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.78 (с, 2Н, C_6H_2), 2.94 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.66 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.81 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.56 (ш.с., 1Н, тгп), 7.09-7.14 (м, 1Н, аром.), 7.20-7.31 (м, 2Н, аром.), 8.01-8.06 (м, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.8 (S- CH_3), 21.2 ($\text{CH}_{3\text{тгп}}$), 25.3 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 25.4 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 27.5 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 31.0 ($\text{CH}_{3\text{тгп}}$), 35.1 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 35.4 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 37.5 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 42.1 (C_6H_2), 43.2 (C5), 54.8 ($\text{CH}_{\text{тгп}}$), 60.2 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 71.7 ($\text{C}_{\text{тгп}}$), 122.0 ($\text{C}_4\text{а}$), 124.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.2 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 136.4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 150.2 ($\text{C}_{10\text{б}}$), 157.9 (C2), 160.8 (C4). Найдено, %: С 70.37; Н 7.53; N 6.94; S 7.94. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 70.21; Н 7.36; N 6.82; S 7.81.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-этилтио-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (6). Выход 1.9 г (89%), т. пл. 157-158°C, Rf 0.75 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1090 (C-O-C); 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.д., Гц : 1.25 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.30 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.34-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.49 (т, 3Н, J=7.3, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.49-1.61 (м, 2Н, тгп), 1.62-1.76 (м, 2Н, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2Н, циклопентан), 2.07-2.30 (м, 2Н, циклопентан), 2.73 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.78 (с, 2Н, C_6H_2), 2.93 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.31 (к, 2Н, J=7.3, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.66 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.80 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.54 (ш.с., 1Н, тгп), 7.09-7.14 (м, 1Н, аром.), 7.20-7.31 (м, 2Н, аром.), 7.96-8.01 (м, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.4 ($\text{CH}_{3\text{тгп}}$), 25.5 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 25.5 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 26.4 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 27.7 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 31.2 ($\text{CH}_{3\text{тгп}}$), 35.3 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 35.6 ($\text{CH}_{2\text{циклопентан}}$), 37.7 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 42.3 (C_6H_2), 43.4 (C5), 54.9 ($\text{CH}_{\text{тгп}}$), 60.4 ($\text{CH}_{2\text{тгп}}$), 71.9 ($\text{C}_{\text{тгп}}$), 122.3 ($\text{C}_4\text{а}$), 124.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.5 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 132.2 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 150.4 ($\text{C}_{10\text{б}}$), 157.7 (C2), 161.1 (C4). Найдено, %: С 70.55; Н 7.76; N 6.51; S 7.36. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 70.72; Н 7.60; N 6.60; S 7.55.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-пропилтио-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (7). Выход 2.1 г (96%), т. пл. 147-148°C, Rf 0.73 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1085 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , м.д., Гц : 1.12 (т, 3Н, J=7.3, S- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.25 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.30 (с, 3Н, CH_3 , тгп), 1.34-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.49-1.61 (м,

2H, тгп), 1.62-1.76 (м, 2H, циклопентан), 1.78-1.95 (м, 4H, CH₂циклопентан, S-CH₂-CH₂-CH₃), 2.07-2.30 (м, 2H, циклопентан), 2.73 (т, 1H, J=12.6, тгп), 2.77 (с, 2H, C₆H₂), 2.94 (ддт, 1H, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.27 (дт, 2H, J=7.1, 2.9, S-CH₂-CH₂-CH₃), 3.67 (дт, 1H, J=12.1, 2.3, тгп), 3.81 (ддд, 1H, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.57 (ш.с., 1H, тгп), 7.09-7.14 (м, 1H, аром.), 7.20-7.31 (м, 2H, аром.), 7.94-7.99 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.0 (S-CH₂-CH₃), 21.2 (CH₃тгп), 21.6 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп), 31.0 (CH₃тгп), 33.8 (S-CH₂-CH₂-CH₃), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.4 (CH₂циклопентан), 37.5 (CH₂тгп), 42.1 (C₆H₂), 43.2 (C5), 54.8 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 71.7 (C_{тгп}), 122.1 (C_{4а}), 124.3 (CH_{аром.}), 125.9 (CH_{аром.}), 127.2 (CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 132.0 (C_{аром.}), 136.4 (C_{аром.}), 150.2 (C10_б), 157.6 (C2), 160.9 (C4). Найдено, %: C 71.09; H 7.62; N 6.28; S 7.35. C₂₆H₃₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 71.19; H 7.81; N 6.39; S 7.31.

2-Аллилтио-3-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (8). Выход 1.8 г (82%), т. пл. 125-126°C, Rf 0.75 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1088 (C-O-C); 1605 (C=C аром); 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.25 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.30 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.34-1.48 (м, 2H, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 2H, тгп), 1.62-1.76 (м, 2H, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2H, циклопентан), 2.07-2.30 (м, 2H, циклопентан), 2.73 (т, 1H, J=12.6, тгп), 2.78 (с, 2H, C₆H₂), 2.93 (ддт, 1H, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.66 (дт, 1H, J=12.1, 2.3, тгп), 3.80 (ддд, 1H, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 3.97 (дт, 2H, J=7.0, 1.2, S-CH₂-CH=CH₂), 4.54 (ш.с., 1H, тгп), 5.20 (дк, 1H, J=10.1, 1.2, S-CH₂-CH=CH₂), 5.38 (дк, 1H, J=17.0, 1.2, S-CH₂-CH=CH₂), 6.03 (ддт, 1H, J=17.0, 10.1, 7.0, S-CH₂-CH=CH₂), 7.09-7.14 (м, 1H, аром.), 7.21-7.32 (м, 2H, аром.), 7.97-8.02 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп), 31.0 (CH₃тгп), 34.6 (S-CH₂-CH=CH₂), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.34 (CH₂циклопентан), 37.5 (CH₂тгп), 42.1 (C₆H₂), 43.2 (C5), 54.8 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 71.7 (C_{тгп}), 118.4 (S-CH₂-CH=CH₂), 122.2 (C_{4а}), 124.5 (CH_{аром.}), 126.0 (CH_{аром.}), 127.2 (CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 131.9 (C_{аром.}), 132.1 (S-CH₂-CH=CH₂), 136.4 (C_{аром.}), 150.2 (C10_б), 157.0 (C2), 160.8 (C4). Найдено, %: C 71.62; H 7.54; N 6.58; S 7.25. C₂₆H₃₂N₂O₂S. С 71.52; H 7.39; N 6.42; S 7.34.

2-Бутилтио-3-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (9). Выход 2.2 г (973%), т. пл. 125-126°C, Rf 0.76 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1086 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.3, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.25 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.30 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.34-1.48 (м, 2H, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 4H, CH₂циклопентан, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.62-1.76 (м, 2H, циклопентан), 1.75-1.95 (м, 4H, CH₂циклопентан, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.07-2.30

(м, 2Н, циклопентан), 2.73 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.77 (с, 2Н, С₆Н₂), 2.94 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.28 (дт, 2Н, J=7.1, 2.9, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3.66 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.80 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.57 (ш.с., 1Н, тгп), 7.09-7.14 (м, 1Н, аром.), 7.20-7.31 (м, 2Н, аром.), 7.94-7.99 (м, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.2 (S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.2 (CH₃тгп), 21.5 (S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп), 30.2 (S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.0 (CH₃тгп), 31.6 (S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.4 (CH₂циклопентан), 37.5 (CH₂тгп), 42.1 (С₆Н₂), 43.2 (С₅), 54.7 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 71.7 (С_{тгп}), 122.1 (С_{4а}), 124.3 (CH_{аром.}), 125.9 (CH_{аром.}), 127.2 (CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 132.0 (С_{аром.}), 136.4 (С_{аром.}), 150.2 (С_{10б}), 157.6 (С₂), 160.9 (С₄). Найдено, %: С 71.48; Н 8.19; N 6.34; S 7.24. С₂₇Н₃₆Н₂О₂С. Вычислено, %: С 71.64; Н 8.02; N 6.19; S 7.08.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-металлилтио-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (10). Выход 2.0 г (89%), т. пл. 144-145°C, Rf 0.74 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1079 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, м.д., Гц: 1.25 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.31 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.34-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 2Н, тгп), 1.62-1.76 (м, 2Н, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2Н, циклопентан), 1.91 (т, 3Н, J=1.3, CH₃), 2.07-2.30 (м, 2Н, циклопентан), 2.74 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.78 (с, 2Н, С₆Н₂), 2.94 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.67 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.81 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.00 (д, 1Н, J=13.1, S-CH₂), 4.05 (д, 1Н, J=13.1, S-CH₂), 4.60 (ш.с., 1Н, тгп), 4.94 (т, 1Н, J=1.3, =CH₂), 5.10 (т, 1Н, J=1.3, =CH₂), 7.09-7.14 (м, 1Н, аром.), 7.21-7.32 (м, 2Н, аром.), 7.97-8.02 (м, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.1 (CH₃), 21.3 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.4 (CH₂циклопентан), 27.6 (CH₂тгп), 31.1 (CH₃тгп), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.4 (CH₂циклопентан), 37.6 (CH₂тгп), 38.8 (S-CH₂), 42.1 (С₆Н₂), 43.2 (С₅), 54.8 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 71.7 (С_{тгп}), 114.9 (=CH₂), 122.2 (С_{4а}), 124.5 (CH_{аром.}), 126.0 (CH_{аром.}), 127.3 (CH_{аром.}), 129.4 (CH_{аром.}), 131.9 (С_{аром.}), 136.4 (С_{аром.}), 138.9 (C=CH₂), 150.1 (С_{10б}), 157.2 (С₂), 160.9 (С₄). Найдено, %: С 71.90; Н 7.51; N 6.34; S 7.27. С₂₇Н₃₄Н₂О₂С. Вычислено, %: С 71.96; Н 7.60; N 6.22; S 7.12.

Этил 2-[[3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-оксо-4,6-дигидро-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-1-ил]тио}ацетат (11). Выход 2.1 г (87%), т. пл. 127-129°C, Rf 0.66 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1090 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1654 (C=O); 1740 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, м.д., Гц: 1.26 (т, 3Н, J=7.1, O-CH₂-CH₃), 1.26 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.33 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.34-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.55-1.67 (м, 2Н, тгп), 1.62-1.76 (м, 2Н, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2Н, циклопентан), 2.06-2.30 (м, 2Н, циклопентан), 2.73 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.77 (с, 2Н, С₆Н₂), 2.95 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.70 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.82 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.01 (с,

2H, S-CH₂), 4.14 (к, 2H, J=7.1, O-CH₂-CH₃), 4.54 (ш.с., 1H, тгп), 7.08-7.13 (м, 1H, аром.), 7.20-7.31 (м, 2H, аром.), 7.95-8.00 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.7 (O-CH₂-CH₃), 21.2 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.6 (CH₂тгп), 31.0 (CH₃тгп), 34.0 (S-CH₂), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.4 (CH₂циклопентан), 37.6 (CH₂тгп), 42.0 (C₆H₂), 43.1 (C₅), 55.2 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 60.7 (O-CH₂-CH₃), 71.7 (C_{тгп}), 122.4 (C_{4а}), 124.7 (CH_{аром.}), 125.9 (CH_{аром.}), 127.2 (CH_{аром.}), 129.4 (CH_{аром.}), 131.7 (C_{аром.}), 136.4 (C_{аром.}), 150.2 (C_{10б}), 156.6 (C₂), 160.7 (C₄), 167.0 (C=O). Найдено, %: C 67.32; H 7.21; N 5.94; S 6.51. C₂₇H₃₄N₂O₄S. Вычислено, %: C 67.19; H 7.10; N 5.80; S 6.64.

2-Бензилтио-3-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (12). Выход 2.4 г (98%), т. пл. 161-163°C, Rf 0.80 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1085 (C-O-C); 1600 (C=C аром); 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.24 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.27 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.35-1.49 (м, 2H, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 2H, тгп), 1.62-1.76 (м, 2H, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2H, циклопентан), 2.09-2.31 (м, 2H, циклопентан), 2.74 (т, 1H, J=12.6, тгп), 2.79 (с, 2H, C₆H₂), 2.92 (ддт, 1H, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.64 (дт, 1H, J=12.1, 2.3, тгп), 3.78 (ддд, 1H, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.53(ш.с., 1H, тгп), 4.54 (д, 1H, J=13.1, S-CH₂), 4.59 (д, 1H, J=13.1, S-CH₂), 7.10-7.15 (м, 1H, аром.), 7.20-7.35 (м, 5H, аром.), 7.39-7.45 (м, 2H, аром.), 8.00-8.05 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.3 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп), 31.0 (CH₃тгп), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.3 (CH₂циклопентан), 36.5 (S-CH₂), 37.5 (CH₂тгп), 42.1 (C₆H₂), 43.2 (C₅), 55.1 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂тгп), 71.7 (C_{тгп}), 122.4 (C_{4а}), 124.6 (CH_{аром.}), 126.0 (CH_{аром.}), 127.0 (CH_{аром.}), 127.3 (CH_{аром.}), 128.0 (2×CH_{аром.}), 128.7 (2×CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 131.9 (C_{аром.}), 135.2 (C_{аром.}), 136.4 (C_{аром.}), 150.2 (C_{10б}), 157.3 (C₂), 160.8 (C₄). Найдено, %: C 74.22; H 7.13; N 5.89; S 6.45. C₃₀H₃₄N₂O₂S. C 74.04; H 7.04; N 5.76; S 6.59.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-[(4-хлорбензил)тио]-3Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (13). Выход 2.1 г (80%), т. пл. 192-193°C, Rf 0.81 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1082 (C-O-C); 1604 (C=C аром); 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.24 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.27 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.35-1.49 (м, 2H, циклопентан), 1.49-1.61 (м, 2H, тгп), 1.62-1.76 (м, 2H, циклопентан), 1.79-1.95 (м, 2H, циклопентан), 2.08-2.30 (м, 2H, циклопентан), 2.73 (т, 1H, J=12.6, тгп), 2.79 (с, 2H, C₆H₂), 2.92 (ддт, 1H, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.64 (дт, 1H, J=12.1, 2.3, тгп), 3.79 (ддд, 1H, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.52 (ш.с., 1H, тгп), 4.54 (д, 1H, J=13.2, S-CH₂), 4.59 (д, 1H, J=13.2, S-CH₂), 7.11-7.16 (м, 1H, аром.), 7.21-7.33 (м, 4H, аром.), 7.40-7.46 (м, 2H, аром.), 7.98-8.03 (м, 1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.3 (CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп),

31.0 (CH₃_{тгп}), 35.1 (CH₂_{циклопентан}), 35.3 (CH₂_{циклопентан}), 35.5 (S-CH₂), 37.5 (CH₂_{тгп}), 42.0 (C₆H₂), 43.2 (C₅), 55.0 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂_{тгп}), 71.7 (C_{тгп}), 122.5 (C_{4а}), 124.5 (CH_{аром.}), 126.0 (CH_{аром.}), 127.3 (CH_{аром.}), 128.1 (2×CH_{аром.}), 129.4 (CH_{аром.}), 130.2 (2×CH_{аром.}), 131.8 (C_{аром.}), 132.6 (C_{аром.}), 134.4 (C_{аром.}), 136.4 (C_{аром.}), 150.2 (C_{10b}), 157.0 (C₂), 160.7 (C₄). Найдено, %: С 69.02; Н 6.54; N 5.44; S 6.26. C₃₀H₃₃ClN₂O₂S. Вычислено, %: С 69.14; Н 6.38; N 5.38; S 6.15.

2-[[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]тио}-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (14). Выход 2.6 г (88%), т. пл. 198-199°C, Rf 0.73 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1086 (C-O-C); 1605 (C=C аром); 1659 (C=O); 1699 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.27 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.29-1.43 (м, 2Н, циклопентан), 1.35 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.57-1.74 (м, 4Н, CH₂_{циклопентан}, CH₂_{тгп}), 1.77-1.93 (м, 2Н, циклопентан), 2.03-2.26 (м, 2Н, циклопентан), 2.72 (с, 2Н, C₆H₂), 2.75 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.96 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.72 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.83 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.65 (ш.с., 1Н, тгп), 4.77 (д, 1Н, J=16.8, S-CH₂), 4.83 (д, 1Н, J=16.8, S-CH₂), 6.77-6.85 (м, 1Н, аром.), 7.01-7.06 (м, 1Н, аром.), 7.12-7.20 (м, 1Н, аром.), 7.35-7.40 (м, 1Н, аром.), 7.66-7.71 (м, 2Н, аром.), 7.97-8.02 (м, 2Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (CH₃_{тгп}), 25.3 (CH₂_{циклопентан}), 25.3 (CH₂_{циклопентан}), 27.6 (CH₂_{тгп}), 31.1 (CH₃_{тгп}), 35.1 (CH₂_{циклопентан}), 35.3 (CH₂_{циклопентан}), 37.6 (CH₂_{тгп}), 39.1 (S-CH₂), 42.0 (C₆H₂), 43.2 (C₅), 55.2 (CH_{тгп}), 60.2 (CH₂_{тгп}), 71.8 (C_{тгп}), 122.3 (C_{4а}), 124.4 (CH_{аром.}), 125.6 (CH_{аром.}), 127.1 (CH_{аром.}), 127.5 (C_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 129.8 (2×CH_{аром.}), 131.3 (2×CH_{аром.}), 131.4 (C_{аром.}), 134.7 (C_{аром.}), 136.2 (C_{аром.}), 150.1 (C_{10b}), 156.7 (C₂), 160.7 (C₄), 190.6 (S-CH₂-C(O)). Найдено, %: С 62.90; Н 5.48; N 4.54; S 5.25. C₃₁H₃₃BrN₂O₃S. Вычислено, %: С 62.73; Н 5.60; N 4.72; S 5.40.

2-[-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-оксо-4,6-дигидро-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-2-ил]тио}-N-фенилацетамид (15). Выход 2.1 г (79%), т. пл. 215-216°C, Rf 0.68 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1077 (C-O-C); 1602 (C=C аром); 1654 (C=O); 3251 (NH). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.28 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.35 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.36-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.58-1.76 (м, 4Н, CH₂_{циклопентан}, CH₂_{тгп}), 1.79-1.95 (м, 2Н, циклопентан), 2.08-2.29 (м, 2Н, циклопентан), 2.75 (с, 2Н, C₆H₂), 2.76 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.96 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.72 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.83 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.12 (д, 1Н, J=15.3, S-CH₂), 4.17 (д, 1Н, J=15.3, S-CH₂), 4.64 (ш.с., 1Н, тгп), 6.97-7.11 (м, 3Н, аром.), 7.18-7.29 (м, 3Н, аром.), 7.57-7.64 (м, 2Н, аром.), 8.03-8.09 (м, 1Н, аром.), 10.14 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3 (CH₃_{тгп}), 25.3 (CH₂_{циклопентан}), 25.3 (CH₂_{циклопентан}), 27.6 (CH₂_{тгп}), 31.1 (CH₃_{тгп}), 35.1 (CH₂_{циклопентан}), 35.3 (CH₂_{циклопентан}), 36.9 (S-CH₂), 37.6 (CH₂_{тгп}), 42.1 (C₆H₂), 43.2 (C₅), 55.3

(CH_{тгп}), 60.3 (CH_{2тгп}), 71.8 (C_{тгп}), 118.9 (2×CH_{аром.}), 122.4 (C_а), 122.7 (CH_{аром.}), 125.2 (CH_{аром.}), 126.1 (CH_{аром.}), 127.1 (CH_{аром.}), 128.0 (2×CH_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 131.8 (C_{аром.}), 136.2 (C_{аром.}), 138.7 (C_{аром.}), 150.4 (C10_б), 157.6 (C2), 160.7 (C4), 164.2 (S-CH₂-C(O)). Найдено, %: С 70.38; Н 6.63; N 7.84; S 6.22. C₃₁H₃₅N₃O₃S. Вычислено, %: С 70.29; Н 6.66; N 7.93; S 6.05.

2-{-[2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил]-4-оксо-4,6-дигидро-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-2-ил]тио}-N-(*p*-толил)ацетамид (16). Выход 1.5 г (55%), т. пл. 198-199°C, R_f 0.70 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1079 (C-O-C); 1604 (C=C аром); 1664 (C=O); 3293 (NH). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.27 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.34 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.35-1.48 (м, 2Н, циклопентан), 1.57-1.75 (м, 4Н, CH₂циклопентан, CH_{2тгп}), 1.77-1.93 (м, 2Н, циклопентан), 2.07-2.29 (м, 2Н, циклопентан), 2.30 (с, 3Н, CH₃-Ph), 2.75 (с, 2Н, C₆H₂), 2.75 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.96 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.71 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.82 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 4.08 (д, 1Н, J=15.3, S-CH₂), 4.14 (д, 1Н, J=15.3, S-CH₂), 4.62 (ш.с., 1Н, тгп), 7.00-7.11 (м, 4Н, аром.), 7.18-7.26 (м, 1Н, аром.), 7.43-7.49 (м, 2Н, аром.), 8.03-8.09 (м, 1Н, аром.), 10.03 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.3 (CH₃-Ph), 21.3 (CH_{3тгп}), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.4 (CH₂циклопентан), 27.6 (CH_{2тгп}), 31.1 (CH_{3тгп}), 35.1 (CH₂циклопентан), 35.3 (CH₂циклопентан), 36.9 (S-CH₂), 37.6 (CH_{2тгп}), 42.1 (C₆H₂), 43.2 (C5), 55.2 (CH_{тгп}), 60.3 (CH_{2тгп}), 71.8 (C_{тгп}), 118.9 (2×CH_{аром.}), 122.3 (C_а), 125.3 (CH_{аром.}), 126.1 (CH_{аром.}), 127.1 (CH_{аром.}), 128.5 (2×CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 131.6 (C_{аром.}), 131.8 (C_{аром.}), 136.2 (C_{аром.}), 136.2 (C_{аром.}), 150.4 (C10_б), 157.6 (C2), 160.7 (C4), 164.0 (S-CH₂-C(O)). Найдено, %: С 70.81; Н 6.68; N 7.87; S 6.05. C₃₂H₃₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.86; N 7.73; S 5.90.

2-Гидразинил-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (17). Смесь 2.0 г (005 моля) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **4** и 100 мл гидрата гидразина кипятят с обратным холодильником 3 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к нему 80 мл ледяной воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 1.42 г (72%) гидразина **17**, т. пл. 196-197°C, R_f 0.38 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК спектр: ν, см⁻¹: 1081 (C-O-C); 1604 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1659 (C=O); 3330 (NHNH₂). Спектр ЯМР ¹H, м.д.: 21 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.29 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.30-1.43 (м, 3Н, CH₂циклопентан, CH_{тгп}), 1.48-1.75 (м, 3Н, CH₂циклопентан, CH_{тгп}), 1.76-1.93 (м, 2Н, циклопентан), 2.07-2.29 (м, 2Н, циклопентан), 2.73 (с, 2Н, C₆H₂), 2.73-2.85 (м, 2Н, тгп), 3.64-3.80 (м, 2Н, тгп), 4.20-5.20 (ш.с., 2Н, NH₂), 4.44 (м, 1Н, тгп), 7.05-7.10 (м, 1Н, аром.), 7.18-7.27 (м, 2Н, аром.), 7.90-8.60 (ш.с., 1Н, NH), 8.05-8.12 (м, 1Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.7 (CH_{3тгп}), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.4 (CH₂циклопентан), 27.6 (CH_{2тгп}), 31.3 (CH_{3тгп}), 35.4 (CH₂циклопентан), 35.4

(CH₂циклопентан), 41.7 (CH₂тгп), 42.0 (C₆H₂), 43.5 (C₅), 47.3 (CH_{тгп}), 60.0 (CH₂тгп), 72.0 (C_{тгп}), 124.9 (CH_{аром.}), 125.3 (C_{4а}), 126.0 (CH_{аром.}), 127.1 (CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 132.1 (C_{аром.}), 136.1 (C_{аром.}), 145.8 (C₂), 151.8 (C_{10b}), 158.7 (C₄). Найдено, %: С 69.89; Н 7.83; N 14.38. C₂₃H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: С 70.02; Н 7.66; N 14.20.

3-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-он (18). Смесь 1.97 г (0.005 моля) гидразина **17**, 0.1 г (0.002 моля) едкого кали, и 30 мл 90% этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из бутанола. Получают 1.3 г (71%) **18**, т. пл. 155-157°C, R_f 0.80 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК спектр: ν, см⁻¹: 1076 (C-O-C); 1606 (C=C Ar); 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.26 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.35 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.38-1.49 (м, 2Н, циклопентан), 1.63-2.05 (м, 8Н, 2×CH₂циклопентан, 2×CH₂тгп), 2.14-2.31 (м, 2Н, циклопентан), 2.80 (с, 2Н, C₆H₂), 3.79 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.85 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 5.03 (тт, 1Н, J=12.6, 4.0, тгп), 7.09-7.14 (м, 1Н, аром.), 7.21-7.31 (м, 2Н, аром.), 8.01-8.06 (м, 1Н, аром.), 8.31 (с, 1Н, C₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.3 (CH₃тгп), 25.3 (CH₂циклопентан), 25.4 (CH₂циклопентан), 31.0 (CH₃тгп), 31.1 (CH₂тгп), 35.2 (CH₂циклопентан), 35.3 (CH₂циклопентан), 37.1 (CH₂тгп), 42.6 (C₆H₂), 43.1 (C₅), 49.6 (CH_{тгп}), 60.1 (CH₂тгп), 71.7 (C_{тгп}), 116.7 (C_{4а}), 124.7 (CH_{аром.}), 125.6 (CH_{аром.}), 126.9 (CH_{аром.}), 128.7 (CH_{аром.}), 132.8 (C_{аром.}), 136.5 (C_{аром.}), 150.6 (C₂), 154.2 (C_{10b}), 161.7 (C₄). Найдено, %: С 75.68, Н 7.90, N 7.52. C₂₃H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 75.79; Н 7.74; N 7.69.

4-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-5(7Н)-он (19). Смесь 1.97 г (0.005 моля) гидразина **17** и 25 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 15 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из бутанола. Получают 1.0 г (50%) **19**, т. пл. 220-221°C, R_f 0.45 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК спектр: ν, см⁻¹: 1080 (C-O-C); 1617 (C=C Ar); 1654 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.27 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.37 (с, 3Н, CH₃, тгп), 1.38-1.45 (м, 2Н, циклопентан), 1.51-1.64 (м, 2Н, тгп), 1.65-1.78 (м, 2Н, циклопентан), 1.83-1.98 (м, 2Н, циклопентан), 2.07-2.20 (м, 2Н, циклопентан), 2.76 (т, 1Н, J=12.6, тгп), 2.82 (с, 2Н, C₇H₂), 2.93 (ддт, 1Н, J=18.3, 12.1, 6.1, тгп), 3.78 (дт, 1Н, J=12.1, 2.3, тгп), 3.85 (ддд, 1Н, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 5.41 (тт, 1Н, J=12.6, 4.0, тгп), 7.30-7.35 (м, 1Н, аром.), 7.39-7.50 (м, 2Н, аром.), 7.83-7.88 (м, 1Н, аром.), 8.98 (с, 1Н, C₁H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.5 (CH₃тгп), 25.5 (2×CH₂циклопентан), 27.5 (CH₂тгп), 31.2 (CH₃тгп), 34.5 (CH₂циклопентан), 34.5 (CH₂циклопентан), 37.4 (CH₂тгп), 42.2 (C₇H₂), 43.8 (C₆), 48.8 (CH_{тгп}), 60.1 (CH₂тгп), 71.8 (C_{тгп}), 122.8 (C_{5а}), 124.3 (CH_{аром.}), 125.5 (C_{аром.}), 126.8 (CH_{аром.}), 128.4 (CH_{аром.}), 130.5 (CH_{аром.}), 134.8 (C_{аром.}), 136.4 (C₁), 136.9 (C_{11b}), 147.6 (C_{3а}), 157.5

4-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-меркапто-4Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-5(7Н)-он (20). Смесь 1.97 г (0.005 моля) гидразина **17**, 10 мл сероуглерода и 10 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. разбавляют 30 мл воды и подкисляют 10% соляной кислотой до кислой реакции (универсальная индикаторная бумага). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2.0 г (92%) **20**, т. пл. >250°C, R_f 0.73 (этилацетат-бензол, 1:1. ИК спектр: ν, см⁻¹: 1084 (C-O-C); 1600 (C=C Ar); 1633 (C=N); 1658 (C=O); 3458 (NH). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Гц: 1.24 (с, 3H, CH₃, тгп), 1.30-2.20 (м, 10H, 4×CH₂циклопентан, CH₂тгп), 1.32 (с, 3H, CH₃, тгп), 2.51-3.02 (м, 4H, CH₂тгп, C7H₂), 3.72 (дт, 1H, J=12.1, 2.3, тгп), 3.81 (ддд, 1H, J=12.1, 6.1, 1.7, тгп), 5.17 (тт, 1H, J=12.6, 4.0, тгп), 7.13-7.22 (м, 2H, аром.), 7.28-7.35 (м, 1H, аром.), 7.52-7.57 (м, 1H, аром.), 13.84 (с, 1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.4 (CH₃тгп), 25.5 (2×CH₂циклопентан), 27.3 (CH₂тгп), 31.2 (CH₃тгп), 34.3 (CH₂циклопентан), 34.3 (CH₂циклопентан), 37.2 (CH₂тгп), 42.4 (C7H₂), 44.7 (C6), 48.8 (CH_{тгп}), 60.1 (CH₂тгп), 71.8 (C_{тгп}), 123.7 (CH_{аром.}), 124.5 (C5_а), 126.6 (CH_{аром.}), 128.3 (C_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 129.6 (CH_{аром.}), 134.9 (C_{аром.}), 139.5 (C11_б), 144.9 (C3_а), 157.2 (C1), 161.8 (C5). Найдено, %: C 66.19; H 6.63; N 12.65; S 7.52. C₂₄H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: C 66.03; H 6.46; N 12.83; S 7.34.

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Խ. Ս. ՆԱԿՈԲՅԱՆ և Ռ. Ս. ՍՈՒԿԱՍՅԱՆ

98

SYNTHESIS AND CONVERSIONS OF 3-(2,2-DIMETHYLTETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YL)-2-THIOXO-2,3-DIHYDRO-1H- SPIRO[BENZO[h]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOPENTANE]-4(6H)-ONE

A. I. MARKOSYAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN,
Kh. S. HAKOPYAN and R. S. SUKASYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ashot@markosyan.am

Ethyl 4'-amino-1'H-spiro[cyclopentane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate] was reacted with 4-isothiocyanato-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran and the resulting ethyl 4'-[3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)thioureido]-1'H-spiro[cyclopentane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate without isolation from the reaction medium was cyclized in 3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentane]-4(6H)-one. The latter, in the presence of potassium hydroxide, was reacted with alkylhalides of various structures, which led to the production of 2-thiosubstituted 3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentane]-4(6H)-ones. 2-Thioxobenzo[h]quinazoline in hydrate hydrazine medium was converted to 2-hydrazinyl-3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentane]-4(6H)-one. The latter, in the presence of alkali, was exposed to spontaneous splitting (hydrazinolysis) and formed 3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentane]-4(6H)-one. By condensation of 2-hydrazinobenzo[h]quinazoline with ethyl orthoformic acid and carbon disulfide, 4-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4H-spiro[benzo[h][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-6,1'-cyclopentane]-5(7H)-one and 4-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-mercapto-4H-spiro[benzo[h][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-6,1'-cyclopentane]-5(7H)-one were synthesized respectively. The effect of some compounds on the antimonooxidase activity *in vitro* was studied. Some compounds showed weak to moderate activity under experimental conditions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. // J. Adv. Pharm. Res., 2017, v. 1(4), p. 216.
- [2] Zhao F., Jia X., Zhao P., Li J., Huang J., Li H., Li L. // Molecules, 2017, v. 22, p. 1503.
- [3] Malinowski Z., Fornal E., Warpas A., Nowak M. // Monatsh. Chem., 2018, v. 149, Issue 11, p. 1999.
- [4] Wu L., Liu Y., Li Y. // Molecules, 2018, v. 23, p. 2330.
- [5] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Józwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. // Arkivoc, 2018, part vii, 0-0 Free Int. J. Org. Chem. Published on line 10-13-2018.
- [6] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. // Drug Des. Devel. Ther., 2017, v. 11, p. 1623.
- [7] Shafi S.S., Kumar S.S. // Int. J. Chem. Tech. Res. (USA), 2015, v. 8 (1), p. 164.
- [8] Gupta R., Chaudhary R.P. // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 2012, v. 187 (6), p. 735.
- [9] Chidananda N., Poojary B., Sumangala V., Kumari Suchetha N. // Indian J. Heterocycl. Chem., 2011, v. 20(4), p. 337.

- [10] *Maurya H. K., Vema R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Shama S., Srivastava K. K. Negi A.S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23 (21), p. 5844.*
- [11] *Liang J.L., Park S.E., Kwon Y., Jahng Y. // Bioorg. Med. Chem., 2012, v. 20(16), p. 4962.*
- [12] *Ohtomo H., Tagata T., Sasaki K., Hirota T., Okuda K. // Tetrahedron, 2007, v. 63 (51), p. 12541.*
- [13] *Sati N., Kumar S., Rawat M.S.M. // Indian J. Pharm. Sci., 2009, v. 71 (5), p. 572.*
- [14] *Brullo C., Rocca M., Fossa P., Cichero E., Barocelli E., Ballabeni V., Flammini L., Giorgio C., Saccani F., Domenichini G., Brono O. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, v. 22 (2), p. 1125.*
- [15] *Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. // Genomics Inform., 2016, v. 14(3), p. 104.*
- [16] *Маркосян А.И., Габриелян С.А., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Саркисян И.С. // Хим.-фарм. ж., 2010, т.44, №8, с. 7.*
- [17] *Габриелян С.А., Маркосян А.И., Сукасян Р.С. // Хим.-фарм. ж., 2014, т. 48, №5, с. 103.*
- [18] *Маркосян А.И., Габриелян С.А., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С. // Хим.-фарм. ж., 2014, т. 48, №12, с. 15.*
- [19] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Григорян А.С., Степанян Г.А., Сукасян Р.С., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, №12, с. 11.*
- [20] *Markosyan A I., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Shirinyan V.Z., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M. // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA. 2020, v. 34, Issue 1, p. 28.*
- [21] *Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Ayvazyan A.G., Arsenyan F.H., Muradyan R.E. // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA. 2018, v. 30, Issue 2, p. 39.*
- [22] *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Muradyan R.E. // Chem. J. Armenia, 2018, v. 71, №3, p. 368.*
- [23] *Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S., Ayvazyan A.S., Mamyas S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Arsenyan F H., Stepanyan H.M. // Chem. J. Armenia, 2018, v. 71, №4, p. 5968.*
- [24] *Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S. // Chem J. Armenia, 2019, v. 72, №4, p. 469.*
- [25] *Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Авакимян Дж.А. // Хим.-фарм. ж., 2020, v. 54, №5, с. 21.*
- [26] *Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Makaryan G.M., Mamyas S.S. // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2020, v. 34, №1, p. 22.*
- [27] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // ХГС, 1998, №6, с. 820.*
- [28] *Софьяна З.П., Сыркин А.Б. Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США, М., Медицина, 1980.*
- [29] *Стефанова А.В. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации), Киев, 2002.*

**СИНТЕЗ 5,7-ДИАЛКИЛ-2-АМИНОФЕНИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ
И АЗОМЕТИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

А. Д. АРУТЮНЯН, К. А. ГЕВОРКЯН, М. В. ГАЛСТЯН и С. Л. КОЧАРОВ

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Конденсацией 9-гидрокси-, 9-оксо-, 9-метилден-1,5-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с *o*-, *m*-, *p*-нитробензальдегидами, нитропроизводными ацетофенона синтезированы 2-замещенные нитродиазапроизводные, которые восстановлением гидратом гидразина превращены в соответствующие амины. Взаимодействием последних с замещенными бензальдегидами, альдегидами хинолинового ряда и нитрофурфуролом синтезированы новые азометины.

Библ. ссылка 5.

Аминопроизводные адамантана (амантадин, глудонин, мемантин и др.) широко применяются в медицинской практике [1]. 1,3-Диаза- и 1,3,5-триазаадамантаны отличаются от адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы, что может обусловить проявление аналогичных или новых фармакологических свойств.

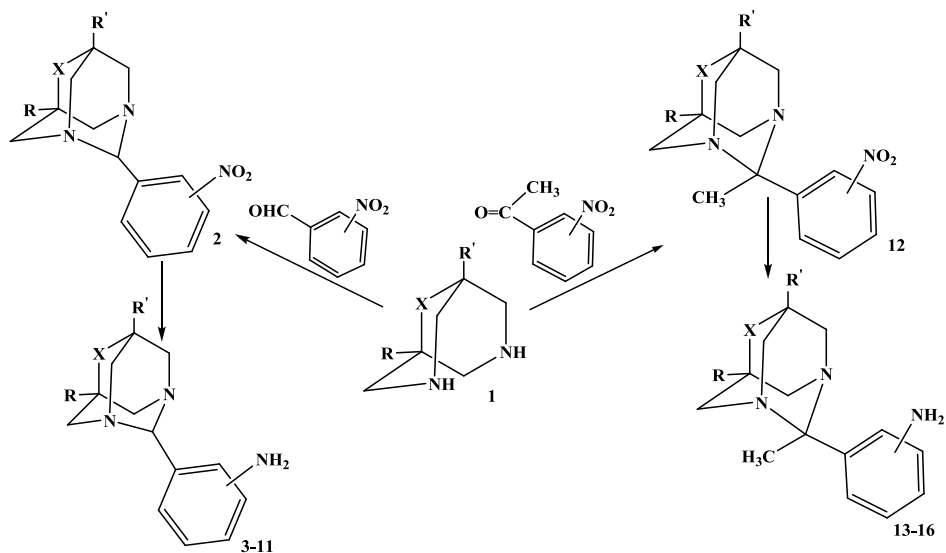
Ранее нами были получены 6-аминодиаза-, 7-аминотриаза- и 8-аминоглотриазаадамантаны [2]. Из них взаимодействием с ароматическими, гетероциклическими альдегидами и кетонами были синтезированы азометины (основания Шиффа), при изучении биологической активности которых выявлены соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью [3].

На этом основании было целесообразно предположить, что сочленением адамантанового кольца с различными фармакофорными структурами можно получить новые азометины с потенциальной биоактивностью. В качестве таких реагентов могут быть использованы нитробензальдегиды, нитроацетофеноны и производные хинолин-альдегида. Для проведения указанного синтеза были предварительно

получены новые аминодиазаадамантаны, содержащие аминогруппу в фенильном заместителе в положении 2 адамантанового кольца.

В качестве субстратов использованы 1,5-диалкил-9-гидрокси(оксо-, метилен-)-диазабицикло[3,3,1]нонаны, которые вводили во взаимодействие с нитробензальдегидами и нитроацетофенонами с образованием 2-(2', 3', 4'-нитрофенил)-5,7-диалкил-6-оксо(гидроксид)-1,3-диазаадамантанов общей формулы (2) [4] и 2,5,7-триметил-2-(2', 3', 4'-нитроацетофенил)-6-оксо(гидроксид-, метилен-)-1,3-диазаадамантанов общей формулы (12) [5] (схема 1). Нитрогруппа последних была восстановлена гидратом гидразина в присутствии Ni/Re в абсолютном спирте с образованием аминов (3-11) и (13-16), соответственно.

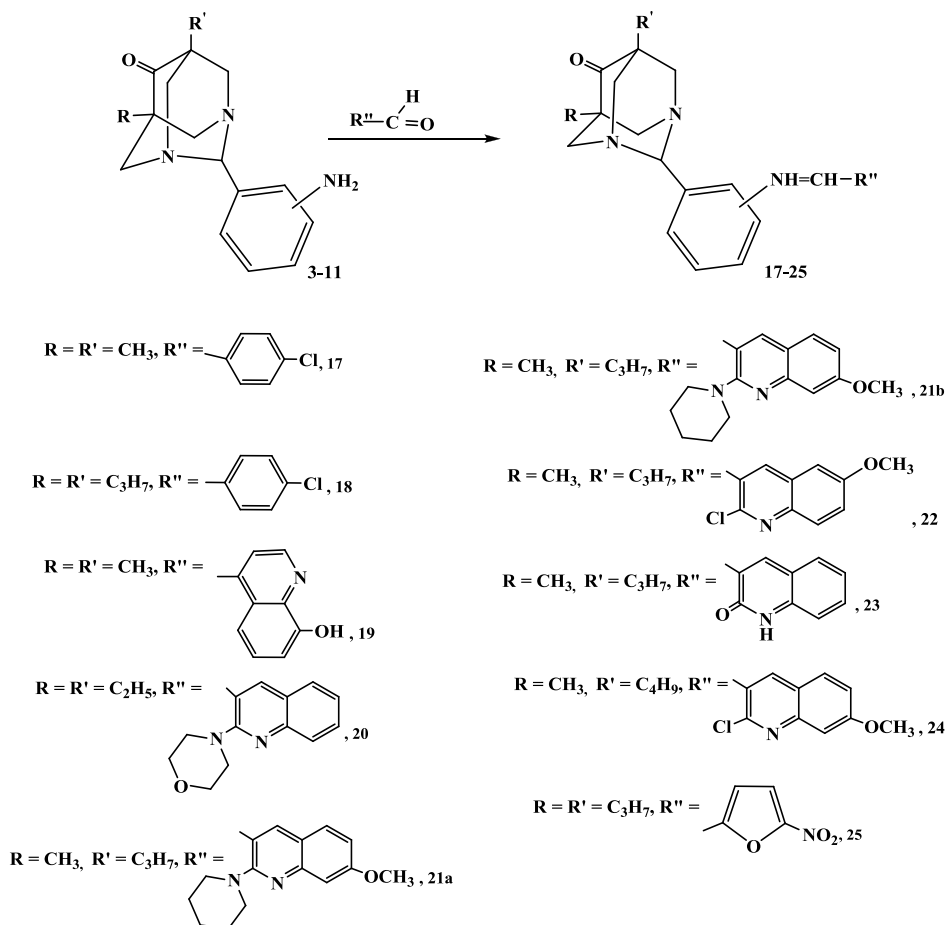
Схема 1



R = R' = CH₃, X = C=O, 3'-NH₂ (**3**); R = R' = CH₃, X = C=O, 4'-NH₂ (**4**); R = R' = C₂H₅, X = C=O, 4'-NH₂ (**5**); R=CH₃, R' = C₃H₇, X = C=O, 4'-NH₂ (**6**); R = CH₃, R' = C₄H₉, X = C = O, 4'-NH₂ (**7**); R = R'=C₃H₇, X = C=O, 4'-NH₂ (**8**); R = R' = CH₃, X = CH-OH, 2'-NH₂(**9**); R = R' = C₂H₅, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**10**); R = R' = C₆H₅, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**11**); R = R' = CH₃, X = C=O, 4'-NH₂ (**12**); R = R' = CH₃, X = C=O, 3'-NH₂ (**13**); R = CH₃, R' = C₄H₉, X = C=O, 4'-NH₂ (**14**); R = R'=CH₃, X = CH₂, 3'-NH₂ (**15**); R = R'=CH₃, X = CH-OH, 3'-NH₂ (**16**).

Далее полученные амины были конденсированы с различными замещенными бензил-, 3-хинолил- и нитрофуриальдегидами кипячением в сухом толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (схема 2).

Схема 2



Азометины, синтезированные в данной работе, отличаются от ранее полученных нами тем, что азометинная группировка не связана напрямую с диазаадамантановым кольцом.

Большинство азометиннов обычно представляет собой смеси трудноразделимых стереоизомеров. Лишь в случае азометина с 2-пиперидилхинолиновым фрагментом удалось извлечь из смеси индивидуальный изомер **21a** многократной перекристаллизацией из ДМФА, притом не полностью. Согласно по ТСХ и данными ЯМР, в остатке его соотношение со вторым изомером **21b** составило 1:1.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, 1H и ^{13}C ЯМР спектров.

Синтезированные азометины находятся на стадии биологических исследований.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Varian “Mercury-300” (300 МГц) в $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах пропанол-вода, 7:3. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Общая методика получения 2-аминофенил-6-гидрокси-5,7-диалкил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов (3-11) и 2-аминофенил-5,7-диалкил-6-(гидрокси-, оксо-, метилен-)-2-метил-1,3-диазаадамантанов (13-17). Смесь 10 ммоль 5,7-диалкил-2-нитрофенил-6-оксо(гидрокси)-1,3-диазаадамантана, 25 ммоль 85% гидрата гидразина в 50 мл абсолютного этанола нагревали при 30-50°C и при перемешивании вносили небольшими порциями Ni/Re. Контроль за ходом восстановления вели хроматографически. По завершении реакции смесь нагревали еще 1 ч, отфильтровывали в горячем состоянии. Осадок, образующийся по остывании фильтрата, отделяли и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. В случае отсутствия осадка растворитель отгоняли и остаток перекристаллизовывали из абсолютного этанола.

2-(3'-Аминофенил)-5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (3).

Выход 2.0 г (74%), R_f 0.62, т.пл. 235-236°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=C), 1680 (C=O), 3241, 3356, 3562 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.65 с (3H, CH_3); 0.84 с (3H, CH_3); 2.68 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.20 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.25 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.48 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 4.48 с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.42 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.78 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.82 с (1H, =CH); 6.91-7.05 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5, 14.7, 32.9, 33.2, 47.8, 64.9, 65.0, 78.1, 78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 70.91; H 7.88; N 15.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.84; H 7.74; N 15.49.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-диметил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (4).

Выход 2.2 г (81%), R_f 0.61, т.пл. 275-276°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=C), 1710 (C=O). 3210, 3360, 3480 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.62 с (3H, CH_3); 0.86 с (3H, CH_3); 2.64 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.18 д (2H, $J = 7.1$, NCH_2); 3.32 д (2H, $J = 8.0$, NCH_2); 3.42 д (2H, $J = 8.0$, NCH_2); 4.48 с (2H, NH_2); 4.96 с (1H, NCHN), 6.56 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 7.21 д (2H, $J = 5.9$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6, 14.8, 32.8, 33.1, 47.3, 47.8, 64.9, 65.0, 78.1, 113.8, 124.9, 126.8, 126.9, 140.7, 210.1. Найдено, %: C 70.89; H 7.91; N 15.40. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.84; H 7.74; N 15.49.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (5).

Выход 2.1 г (74%), R_f 0.64, т.пл. 151-152°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=CH), 1693 (C=O), 3218, 3328, 3371, 3465 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.78 дд (3H, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 0.98 т (3H, $J = 7.1$, CH_3); 1.05-1.18 м (2H, NCH_2); 2.64 ш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.16 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.24 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.41 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.42 уш.с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.60 д (2H, $J = 5.8$, =CH); 7.20 д (2H, $J = 5.9$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.92, 7.24, 23.1, 23.4, 47.1, 47.6, 56.7, 64.5, 78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 125.1, 126.9, 127.2, 146.7, 146.8, 210.2. Найдено, %: C 69.27; H 7.89; N 14.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 69.15; H 7.78; N 14.23.

2-(4'-Аминофенил)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-

диазаадамантан (6). Выход 2.2 г (75%), R_f 0.71, т.пл. 146-147°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1606 (C=C), 1691 (C=O). 2538, 2652, 2854, 2923 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.62 с (1.6H); 0.78-0.98 м (4.4H, $2 \times \text{CH}_3$); 1.20-1.41 м (4H, CH_2CH_2); 2.66 т (2H, $J = 7.4$, NCH_2); 3.18 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 3.28 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 3.42 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 4.51 уш. с (2H, NH_2); 4.96 с (1H, NCHN), 6.56 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, =CH); 7.19 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3, 14.5, 14.7, 15.3, 15.6, 15.7, 32.9, 33.2, 47.7, 57.7, 66.7, 77.9, 111.6, 113.8, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 72.31; H 8.21; N 14.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.22; H 8.34; N 14.20.

2-(4'-Аминофенил)-5-бутил-7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантан

(7). Выход 2.1 г (67%), R_f 0.74, т.пл. 212-213°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=C), 1693 (C=O). 3318, 3328, 3370, 3465 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.56 с (3H, CH_3); 0.96 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 1.19-1.38 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.61 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 3.16 д (2H, $J = 7.8$, NCH_2); 3.24 д (2H, $J = 7.9$, NCH_2); 3.42 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.51 уш.с (2H, NH_2); 4.98 с (1H, NCHN), 6.58 д (2H, $J = 7.5$, =CH); 7.2 д (2H, $J = 7.4$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5, 15.9, 23.1, 24.6, 30.3, 38.6, 47.1, 58.7, 64.9, 65.2, 77.9, 113.7, 113.8, 124.9, 126.9, 146.7, 210.1. Найдено, %: C 72.94; H 8.72; N 13.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.81; H 8.62; N 13.41.

2-(4'-Аминофенил)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (8).

Выход 2.2 г (67%), R_f 0.72, т.пл. 178-179°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1690 (C=O). 3030, 3205, 3370, 3480 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.81 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 0.98 дд (3H, $J = 12.5$, 1.4, CH_3); 1.02-1.18 м (4H, CH_2CH_2); 1.3 уш. с (4H, CH_2CH_2); 2.62 д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 2.88 уш.с (2H, NCH_2); 3.18 д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.38 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.50 уш. с (2H, NH_2); 4.99 с (1H, NCHN), 6.58 д (2H, $J = 7.5$, =CH); 7.25 д (2H, $J = 7.5$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.5, 14.7, 15.4, 15.7, 15.8, 32.9, 33.2, 47.3, 47.8, 57.1, 65.0, 78.1,

78.2, 113.8, 113.9, 124.9, 126.9, 127.1, 146.7, 210.1. Найдено, %: С 73.48; Н 8.98; N 12.68. $C_{20}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: С 73.39; Н 8.86; N 12.84.

2-(2'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан (9). Выход 1.8 г (63%), R_f 0.56, т.пл. > 350°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1622 (C=C), 3082 (OH), 3220, 3334, 3421, 3460 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.42 с (3H, CH₃); 0.68 с (3H, CH₃); 2.58 д (1H, J = 5.9, NCH₂); 2.78 д (1H, J = 5.9, NCH₂); 2.84-3.10 м (4H, NCH₂); 3.18 д (2H, J = 5.8, NCH₂); 3.26 дд (1H, J = 5.8, 1.4, OH); 4.51 с (1H, NCHN); 4.66 с (1H, CHOH), 5.60 ш.с (2H, NH₂); 6.42 – 6.48 м (2H, =CH); 6.84 т (1H, J = 7.1, =CH); 7.21 д (1H, J = 5.9, =CH). Найдено, %: С 70.45; Н 8.54; N 15.30. $C_{16}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 70.32; Н 8.46; N 15.38.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-диэтил-1,3-диазаадамантан (10). Выход 1.8 г (60%), R_f 0.67, т.пл. 215-216°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 3021 (OH), 3225, 3340, 3420, 3475 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.76 дд (3H, J = 7.8, 1.4, CH₃); 0.94 дд (3H, J = 7.8, 1.4, CH₃); 1.06-1.9 м (2H, CH₂); 1.38-1.45 м (2H, CH₂); 1.65 ш. д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.18 ш. д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.24 ш. д (2H, J = 12.5, NCH₂); 3.38 ш. д (2H, J = 12.5, NCH₂); 3.46 с (1H, OH); 4.28 с (2H, NCHN); 4.64 с (1H, CHOH), 5.61 ш.с (2H, NH₂); 6.40 – 6.45 м (2H, =CH); 6.86 т (1H, J = 7.1, =CH); 7.22 д (1H, J = 5.9, =CH). Найдено, %: С 71.88; Н 8.71; N 13.86. $C_{18}H_{26}N_3O$. Вычислено, %: С 71.76; Н 8.63; N 13.95.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-5,7-дифенил-1,3-диазаадамантан (11). Выход 2.5 г (63%), R_f 0.76, т.пл. 256-258°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 3020 (OH), 3220, 3340, 3340, 3470 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 3.10-3.26 м (2H), 3.27- 3.41 м (2H), 3.46-3.64 м (3H) и 4.04 дд (1H, J = 12.4, 2.8, 4 $\times$ NCH₂); 4.03 д (1H, J = 5.6); 4.42 уш.д (1H, J = 5.6, CHOH); 4.43 уш.с (2H, NH₂); 4.88 с (1H, NCHN); 6.43 уш.д (1H, J = 7.7); 6.82 уш.д (1H, J = 7.7); 6.90 с (1H, =CH); 6.98 т (1H, J = 7.7); 7.05-7.12 м (1H); 7.14-7.25 м (5H); 7.28- 7.35 м (2H) и 7.38- 7.43 (2H, Аром.). Найдено, %: С 78.65; Н 6.88; N 10.50. $C_{26}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: С 78.58; Н 6.80; N 10.57.

2-(4'-Аминофенил)-6-оксо-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан (12). Выход 1.8 г (63%), R_f 0.63, т.пл. 150-151°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C), 1710 (C=O). 3210, 3360, 3480 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.62 с (3H, CH₃); 0.84 с (3H, CH₃); 1.59 с (3H, CH₃); 2.61 д (2H, J = 7.8, NCH₂); 2.82 д (2H, J = 7.8, NCH₂); 3.48 дд (2H, J = 12.8, 1.4, NCH₂); 4.01 дд (2H, J = 12.5, 1.4, NCH₂); 4.46 уш.с (2H, NH₂); 6.56 д (2H, J = 5.9, =CH); 7.21 д (2H, J = 5.9, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.7, 28.7, 43.8, 43.9, 59.4, 59.5, 60.8, 60.9, 75.9, 113.7, 113.8, 125.9, 126.1, 132.3, 146.1, 209.6. Найдено, %: С 71.64; Н 8.14; N 14.67. $C_{17}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 71.57; Н 8.07; N 14.73.

2-(3'-Аминофенил)-6-оксо-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан

(13). Выход 1.7 г (60%), R_f 0.60, т.пл. 212-213°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1617 (C=C), 1690 (C=O). 3243, 3346, 3434 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.62 с (3H, CH_3); 0.86 с (3H, CH_3); 1.62 с (3H, CH_3); 2.65- 2.76 м (2H, NCH_2); 2.81-2.90 м (2H, NCH_2); 3.45-3.53 м (2H, NCH_2); 3.76- 3.86 м (2H, NCH_2); 4.42 уш.с (2H, NH_2); 6.41 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 6.80 д (2H, $J = 5.8$, =CH); 6.85 с (1H, =CH); 6.90 - 6.98 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.7, 26.5, 43.7, 43.9, 59.3, 59.4, 61.1, 61.2, 76.2, 113.3, 112.3, 113.7, 126.4, 145.5, 147.8, 209.7. Найдено, %: C 71.50; H 8.15; N 14.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71.57; H 8.07; N 14.73.

2-(4'-Аминофенил)-5-бутил-2,7-диметил-6-оксо-1,3-

диазаадамантан (14). Выход 2.1 г (64%), R_f 0.65, т.пл. 150-151°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1616 (C=C), 1693 (C=O). 3240, 3435 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.62 с (2,4H) и 0.86 с (0.6H, CH_3); 0.84 т (0.6H, $J = 7.3$) и 0.90-0.96 м (2.4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.04-1.09 м (0.6H) и 1.19-1.41 м (5.4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.58 с (2.4H) и 1.59 с (0.6H, CH_3); 2.65 уш.д (1.6H, $J = 13.2$); и 2.70 уш.д (0.4H, $J = 13.2$, NH_2); 2.84 уш.д (0.4H, $J = 13.2$) и 2.86 уш.д (1.6H, $J = 13.2$, NCH_2); 3.45- 3.53 м (2H, NCH_2); 3.76-3.87 м (2H, NCH_2); 4.45 уш.с (2H, NH_2); 6.51- 6.56 м (2H) и 7.20-7.25 м (2H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 80% 13.5, 15.5, 23.1, 30.4, 43.9, 46.2, 57.6, 61.0, 76.0; 113.8, 126.1, 132.3, 146.1, 209.5. 20% 13.4, 15.7, 22.9, 24.3, 44.0, 59.3, 59.4, 76.1, 113.8, 126.1, 132.3, 146.1, 209.5. Найдено, %: C 73.46; H 8.97; N 12.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.39; H 8.86; N 12.84.

2-(3'-Аминофенил)-2,5,7-триметил-1,3-диазаадамантан (15).

Выход 1.8 г (66%), R_f 0.78, т.пл. 181-182°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C), 1680 (C=O). 3240, 3430 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.42 с (3H, CH_3); 0.68 с (3H, CH_3); 1.38 с (2H, CH_2); 1.42 с (3H, CH_3); 2.34-2.42 м (2H, NCH_2); 2.58-2.62 м (2H, NCH_2); 3.16 дд (2H, $J = 7.9$, 3.4, NCH_2); 3.42 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 4.28 с (2H, NH_2); 6.36 д (1H, $J = 5.8$, =CH); 6.78 д (1H, $J = 5.9$, =CH); 6.81 с (1H, =CH); 6.88 дд (1H, $J = 3.4$, 1.2, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.6, 15.7, 26.6, 43.6, 43.8, 59.3, 59.5, 61.1, 61.3, 76.2, 111.4, 112.3, 113.7, 126.4, 145.6, 147.7, 209.8. Найдено, %: C 75.28; H 9.15; N 15.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 75.32; H 9.09; N 15.49.

2-(3'-Аминофенил)-6-гидрокси-2,5,7-триметил-1,3-

диазаадамантан (16). Выход 1.7 г (60%), R_f 0.66, т.пл. 201-202°C (абс. этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1624 (C=C), 3209 (OH), 3339, 3477 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.45 с (3H, CH_3); 0.69 с (3H, CH_3); 1.43 с (3H, CH_3); 2.40 дт (1H, $J = 13.2$, 2.9, NCH_2); 2.59 дд (1H, $J = 13.9$, 3.9, NCH_2); 2.76-2.88 м (2H, NCH_2); 3.03-3.10 м (3H, NCH_2 , CHOH); 3.13 дт (1H, NCH_2); 3.45 дт (1H, $J = 13.7$, 3.0, NCH_2); 4.27-4.37 м (3H, OH и NH_2); 6.34 - 6.39 м (1H, =CH); 6.76 уш.д (1H, $J = 7.8$, =CH); 6.83 уш.с

(1H, =CH); 6.92 тд (1H, $J = 7.8, 3.3$ =CH). Найдено, %: C 71.15; H 8.80; N 14.56. $C_{17}H_{25}N_3O$. Вычислено, %: C 71.08; H 8.71; N 14.63.

Общая методика получения (17-25). К раствору 5 ммоль 2-аминофенил-5,7-диалкил-6-оксо(гидрокси)-1,3-диазаадамантана (3-11) в 150 мл абсолютного толуола прибавляют 5 ммоль соответствующего альдегида, 0.002 г *n*-толуолсульфокислоты, смесь кипятят в колбе с водоотделительной насадкой до окончания реакции (10-14 ч, контроль ТСХ). В случае образования осадка его отфильтровывают, промывают абс. толуолом и перекристаллизовывают. При отсутствии осадка толуол удаляют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают.

5,7-Диметил-6-оксо-2-фенил-4'-(4''-хлорфенилметиylimino)-1,3-диазаадамантан (17). Выход 2.2 г (56%), R_f 0.7, т.пл. 215-217°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1586 (-N=CH), 1615 (C=C_{аром}), 1698 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.68 уш.с (3H, CH₃); 0.86 с (3H, CH₃); 2.76 уш.д (2H, $J = 13.8$, NCH₂); 3.22 дд (4H, $J = 12.8, 5.8, 2 \times$ NCH₂); 3.48 уш.д (2H, $J = 13.9$, NCH₂); 5.18 уш.с (1H, NCHN); 7.21 д (2H, $J = 5.9$, =CH); 7.45 д (2H, $J = 12.8$, =CH); 7.62 д (2H, $J = 13.9$, =CH); 7.90 д (2H, $J = 13.9$, =CH); 8.56 с (1H, -N=CH). Найдено, %: C 70.22; H 6.18; N 10.58, Cl 9.11. $C_{23}H_{24}N_3ClO$. Вычислено, %: C 70.14; H 6.10; N 10.67; Cl 9.02.

5,7-Дипропил-6-оксо-2-фенил-4'-(4''-хлорфенилметиylimino)-1,3-диазаадамантан (18). Выход 2.4 г (54%), R_f 0.73, т.пл. 223°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (-N=CH), 1620 (C=C_{аром}), 1696 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.78-0.86 м (3H, CH₃); 0.98 уш.с (3H, CH₃); 1.12 уш.с (4H, CH₂CH₂); 1.32 уш.д (4H, $J = 13.5$, CH₂CH₂); 2.76 д (2H, $J = 13.8$, NCH₂); 3.24 дд (4H, $J = 12.5, 5.9, 2 \times$ NCH₂); 3.51 д (2H, $J = 12.5$, NCH₂); 5.16 с (NCHN); 7.18-7.26 м (2H, =CH); 7.46-7.62 м (4H, =CH); 7.88 дд (2H, $J = 8.1, 1.4$, =CH); 8.58 с (1H, -N=CH). Найдено, %: C 72.17; H 7.18; N 9.38, Cl 8.07. $C_{27}H_{32}N_3ClO$. Вычислено, %: C 72.08; H 7.11; N 9.30; Cl 7.15.

5,7-Диметил-6-оксо-2-фенил-[4'-(8''-гидрокси)-4''-хинолилметиylimino]-1,3-диазаадамантан (19). Выход 2.2 г (56%), R_f 0.75, т.пл. 270-271°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=C), 1659 (-N=CH), 1689 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.69 с (3H, CH₃); 0.92 с (3H, CH₃); 2.76 уш.д (2H, NCH₂); 3.19-3.31 м (4H, NCH₂); 3.48-3.54 м (2H, NCH₂); 5.16 с (1H, NCHN); 7.17 д (1H, $J = 8.1$, =CH); 7.24-7.29 м (2H, =CH); 7.60- 7.65 м (2H, =CH); 7.63 дд (2H, $J = 8.7, 4.1$, =CH); 7.94 д (1H, $J = 8.1$, =CH); 8.85 с (1H, -N=CH); 8.89 дд (1H, $J = 4.1, 1.6$, =CH); 9.98 дд (1H, $J = 8.7, 1.6$, =CH). Сигнал OH группы сильно усилен. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 15.9, 44.7, 45.2, 58.85, 66.6, 77.6, 77.7, 109.6, 120.5, 121.9, 122.5, 126.7, 127.1, 127.2, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 138.1,

147.4, 151.1, 153.4, 155.8, 159.7, 209.9. Найдено, %: С 73.31; Н 6.17; N 13.20. $C_{26}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 73.23; Н 6.10; N 13.14.

5,7-Диэтил-6-оксо-2-фенил-4'-[(2''-морфолил)-3''-

хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (20). Выход 2.9 г (56%), R_f 0.75, т.пл. 171-172°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1586 (-N=CH), 1615 (C=C), 1689 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.75 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 0.94 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.20 к (2H, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.44 к (2H, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 2.80 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.20-3.30 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.39-3.44 м (4H, $(CH_2)_{2\text{морф}}$); 3.50 уш.д (2H, $J = 12.6$, NCH_2); 3.83-3.88 м (4H, $O(CH_2)_2$); 5.14 с (1H, $NCHN$); 7.22-7.27 м (2H, =CH); 7.39 ддд (1H, $J = 8.7, 6.9, 1.0$, =CH); 7.64-7.69 м (2H, =CH); 7.79 уш.д (1H, $J = 8.3$, =CH); 7.86 дд (1H, $J = 8.1, 1.6$, =CH); 8.70 с (1H, =CH); 8.77 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.7, 7.2, 8.7, 23.0, 23.4, 47.0, 47.6, 51.0, 57.0, 64.5, 65.8, 78.1, 120.5, 120.6, 121.9, 122.0, 124.1, 124.3, 124.5, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 127.9, 129.9, 135.7, 134.4, 147.3, , 150.2, 155.9, 159.1, 209.7. Найдено, %: С 73.49; Н 7.13; N 13.27. $C_{32}H_{37}N_5O_2$. Вычислено, %: С 73.40; Н 7.07; N 13.38.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-пиперидил)-6''-

метокси)-хинолилметилимино]- 1,3-диазаадамantan: (21a). Выход 3.2 г (58%), R_f 0.8, т.пл. 240-241°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1599 (C=C), 1614 (-N=CH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.68 с (1.5H) и 0.91 с (1.5H, CH_3); 0.80-0.86 м (1.5H) и 0.95-1.00 м (1.5H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.07-1.21 м (2H) и 1.32-1.39 м (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.65-1.82 м (6H, $3 \times CH_{2\text{пиперидин}}$); 2.73-2.84 м (2H, NCH_2); 3.18- 3.38 м (8H, $4 \times NCH_2$); 3.46-3.56 м (2H, NCH_2); 3.94 с (3H, OCH_3); 5.15 с (0.5H) и 5.16 с (0.5H, $NCHN$); 6.97 дд (1H, $J = 8.9, 2.5$, =CH); 7.10- 7.14 м (2H, =CH); 7.4 т (1H, $J = 7.9$, =CH); 7.45-7.49 м (2H, =CH); 7.69 д (1H, $J = 8.9$, =CH); 8.59 с (1H, =CH); 8.66 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.7, 15.3, 15.5, 15.7, 24.1, 25.4, 32.8, 33.2, 44.8, 45.2, 47.1, 47.6, 51.8, 54.6, 57.4, 59.0, 64.8, 66.6, 77.9, 95.5, 105.9, 116.5, 119.1, 119.2, 119.6, 123.8, 128.6, 136.3, 149.4, 152.2, 156.8, 160.6, 161.1, 209.8. Найдено, %: С 74.12; Н 7.51; N 12.60. $C_{34}H_{41}N_5O_2$. Вычислено, %: С 74.04; Н 7.44; N 12.70.

(21b). Выход 1.3 г (30%), R_f 0.8 и 0.75, т.пл. 185-186°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1598 (C=C), 1615 (-N=CH), 1698 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.68 с (3H, CH_3); 0.95-1.00 м (3H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.31- 1.40 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.64-1.82 м (6H, $3 \times CH_{2\text{пипер.}}$); 2.76 уш.д (2H, $J = 13.1$, NCH_2); 3.21-3.32 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.33-3.38 м (4H, $2 \times CH_{2\text{пипер.}}$); 3.52 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.94 с (3H, OCH_3); 5.15 с (1H, $NCHN$); 6.97 дд (1H, $J = 8.8, 2.5$, =CH); 7.10- 7.14 м (2H, =CH); 7.40 т (1H, $J = 7.8$, =CH); 7.45-7.49 м (2H, =CH); 7.69 д (1H, $J = 8.8$, =CH); 8.59 с (1H, =CH); 8.65 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.7, 15.7, 15.9, 24.1, 25.4, 32.8, 32.9, 45.2, 47.2, 51.8, 52.1, 54.7, 59.0, 64.9, 77.9, 105.9, 116.5, 119.2, 119.3, 119.6, 123.8, 128.7, 128.9, 136.8, 138.9, 149.4, 152.1, 156.8,

160.6, 161.1, 209.8. Найдено, %: С 74.13; Н 7.52; N 12.61. $C_{34}H_{41}N_5O_2$. Вычислено, %: С 74.04; Н 7.44; N 12.70.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-хлор-6''-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (22). Выход 2.7 г (54%), R_f 0.80, т.пл. 239-240°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1578 (C=C), 1623 (-N=CH), 1691 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.84 уш.т (3H, $J = 6.6$, CH_3); 0.92 уш.с (3H, CH_3); 1.06-1.21 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.80 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.17-3.31 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.50 уш. д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.96 с (3H, OCH_3); 7.27-7.32 м (2H, =CH); 7.41-7.46 м (2H, =CH); 7.64-7.69 м (2H, =CH); 7.84-7.89 м (1H, =CH); 8.97 с (1H, =CH); 9.01 с (1H, -N=CH). Найдено, %: С 69.31; Н 6.23; N 11.22, Cl 7.12. $C_{29}H_{31}N_4ClO_2$. Вычислено, %: С 69.25; Н 6.16; N 11.14; Cl 7.06.

5-Метил-6-оксо-7-пропил-2-фенил-3'[3''(2''-оксо)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (23). Выход 2.5 г (54%), R_f 0.75, т.пл. 270-271°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1557 (C=C), 1659 (-N=CH), 1700 (C=O), 3150 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.67 с (2.2H) и 0.90 с (0.8H, CH_3); 0.81-0.85 м (0.8H) и 0.95-1.00 м (2.2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.06-1.19 м (1H) и 1.31- 1.39 м (3H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.74 уш.д (1.5H, $J = 12.8$, NCH_2) и 2.78 уш.д (0.5H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.17- 3.30 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.45-3.55 м (2H, NCH_2); 5.13 с (0.75H) и 5.14 с (0.25H, $NCHN$); 7.08- 7.19 м (2H, =CH); 7.23-7.28 м (2H, =CH); 7.37 уш.д (1H, $J = 8.2$, =CH); 7.48 ддд (1H, $J = 8.2$, 7.1, 1.3, =CH); 7.59-7.64 м (2H, =CH); 7.70 дд (1H, $J = 8.0$, 1.2, =CH); 8.62 с (1H, =CH); 8.86 с (1H, -N=CH); 12.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.9, 15.7, 15.9, 32.8, 45.3, 47.1, 58.9, 64.6, 64.8, 66.6, 77.8, 115.2, 118.7, 120.6, 120.7, 121.5, 126.5, 127.2, 127.4, 128.6, 130.7, 135.5, 136.8, 139.8, 150.5, 154.6, 161.3, 209.1. Найдено, %: С 74.09; Н 6.68; N 12.26. $C_{28}H_{30}N_4O_2$. Вычислено, %: С 74.00; Н 6.60; N 12.33.

5-Бутил-7-метил-6-оксо-2-фенил-3'[3''(2''-хлор-7''-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамantan (24). Выход 3.0 г (58%), R_f 0.8, т.пл. 225-227°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (C=C), 1617 (-N=CH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.68 к (2.4H) и 0.91 с (0.6H, CH_3); 0.86 т (0.6H, $J = 7.1$, $CH_2CH_2CH_3$) и 0.94-0.99 м (2.4H, CH_3 бутил); 1.21-1.46 м (6H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.75 уш.д (2H, $J = 13.0$, NCH_2); 3.18-3.29 м (4H, $2 \times NCH_2$); 3.47-3.55 м (2H, NCH_2); 4.00 с (3H, OCH_3); 5.14 с (1H, $NCHN$); 7.25 дд (1H, $J = 8.9$, 2.5, =CH); 7.24-7.29 м (2H, =CH); 7.37 д (1H, $J = 2.5$, =CH); 7.63-7.68 м (2H, =CH); 7.96 д (1H, $J = 8.9$, =CH); 8.94 с (1H, =CH); 8.99 с (1H, -N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5, 15.9, 23.1, 24.6, 30.2, 45.3, 47.0, 64.9, 77.8, 106.1, 120.2, 120.6, 121.7, 124.4, 127.4, 129.6, 136.0, 136.6, 154.7, 162.2, 209.8. Найдено, %: С 69.80; Н 6.49; N 10.91, Cl 7.12. $C_{30}H_{33}N_4ClO_2$. Вычислено, %: С 69.70; Н 6.38; N 10.84; Cl 7.06.

5,7-Дипропил-6-оксо-2-фенил-4'-(2'-фурилметилимино-5'-нитро)-1,3-диазаадамantan (25). Выход 2.6 г (57%), R_f 0.73, т.пл. 223°C (гексан). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1565 (NO_2 фурил), 1620 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3165(фуран). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.82 м (3H, CH_3); 0.95-1.05 м (3H, CH_3); 1.08-1.21 м (4H, CH_2CH_2); 1.22-1.41 уш.с (4H, CH_2CH_2); 2.66 уш. д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 3.18- 3.25 м (4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.51 уш.д (2H, $J = 13.5$, NCH_2); 5.18 с (1H, NCHN); 7.36 дд (3H, $J = 7.8$, 1.2, $=\text{CH}$); 7.62 дд (3H, $J = 7.9$, 1.2, $=\text{CH}$); 8.61 с (1H, $-\text{N}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 14.4, 14.6, 15.3, 15.7, 32.8, 33.1, 47.2, 47.3, 47.7, 57.2, 64.6, 64.8, 77.1, 112.8, 115.5, 121.0, 121.1, 127.1, 127.4, 137.2, 146.2, 146.5, 148.5, 152.8, 209.6. Найдено, %: С 66.75; Н 6.72; N 12.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 6.66; N 12.44.

5,7-ԴԻՊՐՈՊԻԼ-2-ՓԵՆԻԼԱՄԻՆՈ-1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ ԱԶՈՄԵԹԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ս. Լ. ԿՈՇԱՐՈՎ

9-Հիդրօքսի-, 9-օքսո-, 9-մեթիլեն-1,5-դիալկիլ-3,7-դիազաբիցկո/3.3.1/նո-նանների և օրթո-, մետա-, պարա-նիտրոբենզալդեհիդների և նիտրոացետոֆենոնների կոնդենսմամբ սինթեզվել են 2-տեղակալված-1,3-դիազաադամանտանների նիտրոածանցյալների շարք: Վերջիններս վերականգնելով հիդրազինհիդրատով Ni/Re-ի ներկայությամբ ստացվել են համապատասխան ամինոմիացություններ: Ստացված ամինոդիազաադամանտանների և տեղակալված բենզալդեհիդների, խինոլիլալդեհիդների և նիտրոֆուրֆուրոլի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են նոր ազոմեթիններ (Շիֆֆի հիմքեր):

SYNTHESIS OF 5,7-DIALKYL-2-AMINOPHENYL-1,3-DIAZAADAMANTANES AND AZOMETHINES ON THEIR BASIS

A. D. HARUTYUNYAN, K. A. GEVORKYAN, M. V. GALSTYAN and S. L. KOCHAROV

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

The series of 2-substituted 1,3-diazaadamantanes was synthesized by condensation of 1,5-dialkyl-9-hydroxy, 1,5-dialkyl-9-oxo, 1,5-dialkyl-9-methylene-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with nitrobenzaldehydes and nitroacetophenones in good yields. The obtained nitrodiazaadamantanes were then hydrogenated with hydrazine hydrate in boiling absolute ethanol in the presence of Ni/Re. The synthesized amines were further condensed with various benzaldehydes, nitrofurylaldehyde, substituted quinolinaldehydes. As a result, new azomethines (Shiff's bases) were obtained, in which the azomethine fragment is not linked immediately with the diazaadamantane ring. All these azomethines will be examined for bioscreening.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Спасов А.А., Хамедова Т.В., Бугаева Л.И., Мирзоева И.С. // Хим-фарм ж., 2000, т.34, №1, с. 57.
- [2] Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Саакян Г.С. // ХГС., 1992, №8, с. 1098.
- [3] Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Геворгян К.А., Пароникян Н.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С.// Хим-фарм. ж., 2018, т.52, №5, с.37.
- [4] Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Гаспарян С.П. // ХГС, 2012, № 11, с.1786.
- [5] Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А. Актуальные проблемы химической науки Армении. Сборник тезисов и докладов, 2008, с .44.

**СИНТЕЗ 3-АЦЕТИЛ-7,7-ДИМЕТИЛ-1-АРИЛ-7,8-ДИГИДРОХИНОЛИН-
2,5-(1*H*,6*H*)-ДИОНОВ**

**А. А. САРГСЯН^а, А. Х. ХАЧАТРЯН^{а,б}, А. Э. БАДАСЯН^а, К. А. АВАГЯН^а,
А. Г. МАНУКЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^а, А. Г. АЙВАЗЯН^а и М. С. САРГСЯН^а**

^аНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^бГосударственная академия кризисного управления, МЧС РА

Армения, 0040, Ереван, ул. Ачаряна, 1

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

С целью синтеза ряда замещенных 2-хинолинов исследовано взаимодействие *N*-ариламинов ацетоуксусной кислоты с 2-диметиламинометилден-5,5-диметилцикло-гексан-1,3-дионом.

Установлено, что указанное взаимодействие протекает при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества пиперидина. Согласно данным ИК, ПМР спектроскопии, а также РСА одного из образцов, образуются 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1*H*,6*H*)-дионы с выходами 33-78%.

На основании спектров ЯМР показано, что соединения, содержащие в ароматическом кольце амидной части молекулы *орто*-заместитель, в растворе существуют в виде двух ро-тамеров примерно в равных долях.

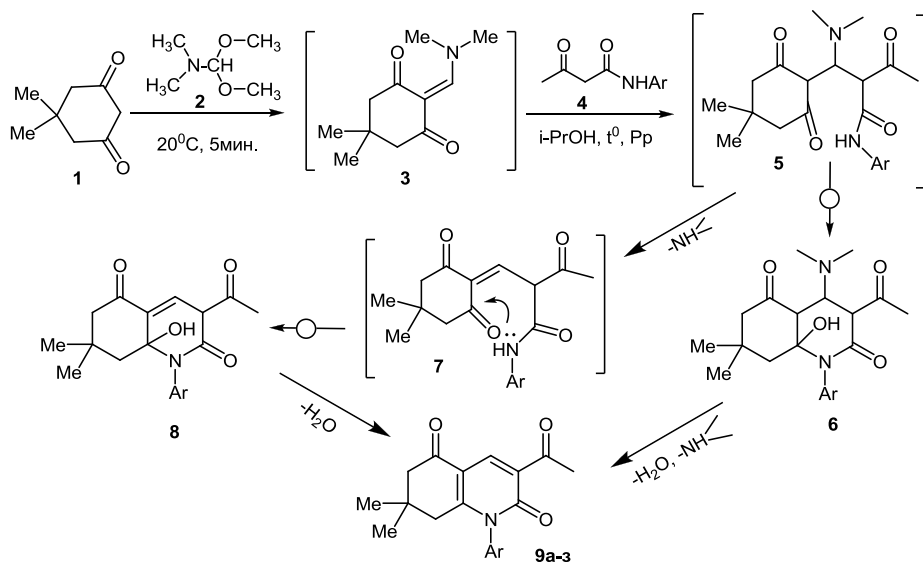
Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений. Результаты показали, что все они обладают слабым противомикробным свойством.

Рис. 1, табл. 1, библи. ссылок 13.

Известно, что природные и синтетические соединения, содержащие 2-пиридоновый [1] или 2-хинолиновый [2-4] фрагменты, обладают фармакологическими свойствами. Ранее нами было исследовано взаимодействие *N*-ариламинов ацетоуксусной кислоты с различными электрофильными алкенами (халконами) с целью разработки новых методов синтеза функционально замещенных производных 2-пиридонов [5-8], которые могли служить строительными блоками для построения более сложных молекул, содержащих 2-пиридоновый фрагмент. Представленная работа, являющаяся продолжением ранее проведенных ис-

следований, посвящена синтезу ряда замещенных 2-хинолинов на основе N-ариламидов ацетоксусной кислоты. Нами исследовано взаимодействие отмеченных амидов **4** с 2-диметиламинометилен-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (**3**). Последний был получен при комнатной температуре взаимодействием димедона (**1**) и диметилформид диметилацетала (**2** ДМФДМА) [3].

Схема



Ar=2-CH₃C₆H₄ (а); 2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (б); 2-CH₃OC₆H₄ (в); 2-CH₃,4-NO₂C₆H₃ (г); 4-CH₃OC₆H₄ (д);

C₆H₅ (е); 4-NO₂C₆H₄ (ж); 4-CH₃C₆H₄ (з).

Исследования показали, что данное взаимодействие протекает при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества пиперидина. Согласно данным ИК, ПМР спектроскопии, а также РС анализа, образуются 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1*H*,6*H*)-дионы с выходами 33-78%. Это означает, что промежуточный аддукт Михаэля (соединение **5**) или промежуточное соединение **7** (схема) подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием амидной, а не ацетильной группы. По данным ЯМР ¹H соединений **9а-г**, в которых ароматическое кольцо содержит *орто*-заместитель, полученные продукты в растворе существуют в виде двух ротамеров, примерно в равных долях [9,10] (в экспериментальной части сигналы второго ротамера обозначены звездочкой). О том, что указанные соединения (**9а-г**) существуют в виде двух ротамеров, свидетельствует и тот факт, что при наличии двух метильных заместителей в *орто*- и *пара*- положениях соединения **9б** химический сдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

Дифракционные измерения соединения **9b** проведены при комнатной температуре на автодифрактометре “Eрgraf-Nonius CAD-4” (графитовый монохроматор, Mo-K α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $12.83 < \theta < 13.87$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены независимо. Координаты атомов водорода метильных групп были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C-H=0.96 Å, $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [11].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита **CCDC 2049259**.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Структура молекулы соединения **9b** представлена на рисунке. Конформационный анализ циклических фрагментов показал, что фенильные и пиридиновые кольца имеют плоскую конформацию. Максимальное отклонение атомов от плоскостей ароматических колец не превышает 0.0202(1) Å. Циклогексеновое кольцо имеет конформацию полукресла, атомы C2, C3, C4 и C10 расположены в плоскости (максимальное отклонение 0,0118(1) Å), а атомы C7 и C6 отклонены от плоскости полукресла соответственно на 0,4318(1) Å и -0,3162(1) Å.

Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что связь между молекулами в основном описывается вандерваальсовскими взаимодействиями.

**Основные кристаллографические характеристики
и экспериментальные данные**

Кристаллографические характеристики	
Соединение	96
Брутто-формула	$C_{21}H_{23}NO_3$
Молекулярный вес	337.40
Сингония	<i>Моноклинная</i>
Пространственная группа	$P2_1/c$
a, b, c [Å]	9.4499(19), 15.878(3), 12.885(3)
α, β, γ [град.]	90, 110.66(3), 90
V [Å ³]	1809.0(7)
Z	4
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.239
$\mu(MoK_{\alpha})$ [мм ⁻¹]	0.082
F(000)	720
Размер кристалла [мм]	0.30×0.24×0.18
<i>Экспериментальные данные</i>	
Температура (K)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	1,2, 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 13; 0 \leq k \leq 22; -18 \leq l \leq 16$
Число измеренных отражений	5544
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 $\sigma(I)$]	2964
<i>Расчетные данные</i>	
Nref, Npar	5260, 263
R, wR2, S	0.0625, 0.1784, 1.01

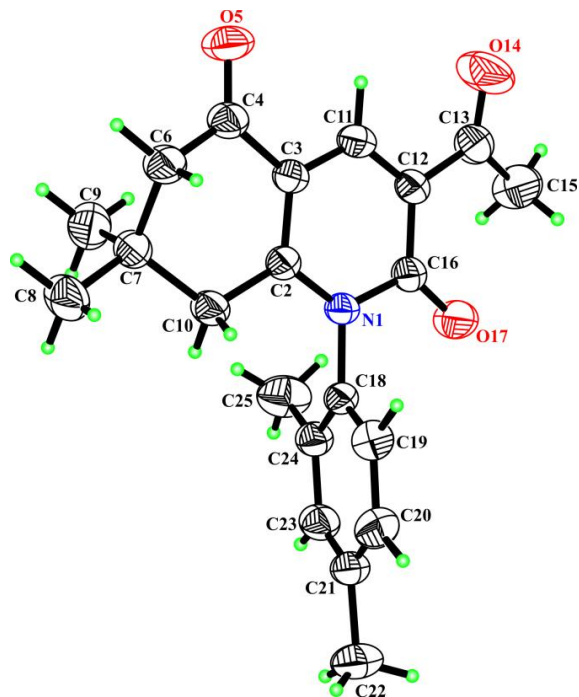


Рис. Строение молекулы **9б**, эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений **9а,б,г,д,е,ж,з** методом "диффузии в агаре" [12] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды на грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, B. Subtiles 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri*; 6858, E. Coli 0-55). Исследования показали, что все они обладают слабым противомикробным свойством, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметров 10-13 мм. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фуразолидон [13].

Экспериментальная часть

ИК- спектры сняты на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Varian "Mercury 300VX" с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике "Boetius".

Общая методика получения 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дионов (9). Эквимольное количество (1.5 ммоль) соединений **1** и **2** перемешивают при комнатной температуре 5 мин. После чего добавляют смесь изопропилового спирта (6 мл),

соединения **4** (1.5 ммоль) и каталитическое количество пиперидина. Реакционную смесь кипятят 4 ч. Если кристаллы выпали, отфильтровывают, промывают абс. эфиром, а если кристаллы отсутствуют, то удаляют растворитель, остаток промывают абс. эфиром и отфильтровывают. В обоих случаях кристаллы, согласно ЯМР спектру, являются чистыми соединениями.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-о-толил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9a). Выход 0.55 г (47%), т. пл. 143°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1681 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц : 0.99 с (3H, CH_3) и 1.03 с (3H, CH_3^*); 2.05 дд (1H, $J=18.0$, 0.9, CH_2) и 2.54 д (1H, $J=18.0$, CH_2^*); 2.07 с (3H, CH_3 , COCH_3); 2.37 дд (1H, $J=16.3$, 0.9, CH_2) и 2.42 д (1H, $J=16.3$, CH_2^*); 2.53 с (3H, CH_3); 7.14-7.18 м (1H, C_6H_4); 7.38-7.46 м (3H, C_6H_4); 8.55 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.6 (CH_3); 26.7 (CH_3); 28.3(CH_3); 30.1 (CH_3); 32.0, 41.5 (CH); 49.1 (CH_2); 112.3, 124.6, 127.1, 127.2 (CH); 129.0 (CH); 130.8 (CH); 134.1, 136.0, 139.1 (CH); 159.6, 160.2, 191.8, 194.5. Найдено, %: C 73.91; H 6.32; N 4.52. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 74.28; H 6.55; N 4.33.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-(2',4'-диметилфенил)-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9б). Выход 0.18 г (36%), т. пл. 213°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1678 (CO), 1660. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц : 0.99 с (3H, CH_3) и 1.03 с (3H, CH_3^*); 2.01 с (3H, CH_3); 2.05 д (1H, $J=18.2$, CH_2) и 2.52 д (1H, $J=18.2$, CH_2^*); 2.36 дд (1H, $J=16.3$, 0.8, CH_2) и 2.41 д (1H, $J=16.3$, CH_2^*); 2.44 уш. с (3H, CH_3); 2.53 с (3H, CH_3); 7.00 д (1H, $J=7.9$, C_6H_3); 7.19 уш. д (2H, $J=7.9$, C_6H_3); 7.23 уш. с (2H, C_6H_3); 8.54 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.6 (CH_3); 20.6 (CH_3); 26.7 (CH_3); 28.5 (CH_3); 30.0 (CH_3); 32.0 (CMe_2); 41.6 (CH_2); 49.1 (CH_2); 112.2, 124.6 (CH); 126.9 (CH); 127.7, 131.4, 133.5, 133.7, 138.5, 139.0 (CH); 159.7 (CH); 160.1. Найдено, %: C 74.48; H 6.52; N 4.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 74.75; H 6.87; N 4.15.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-(2'-метоксифенил)-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9в). Выход 0.17 г (33%), т. пл. 203°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1678 (CO) $\text{COC}=\text{C}$, 1660 (CO) $\text{NCOC}=\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц : 0.99 с (3H, CH_3) и 1.03 с (3H, CH_3^*); 2.15 д (1H, $J=17.8$, CH_2) и 2.49 д (1H, $J=17.8$, CH_2^*); 2.35 уш.д (1H, $J=16.3$, CH_2) и 2.40 д (1H, $J=16.3$, CH_2^*); 2.53 с (3H, COCH_3); 3.84 с (3H, OCH_3); 7.10-7.23 м (3H, C_6H_4); 7.52 ддд (1H, $J=8.2$, 7.0, 2.3, C_6H_4); 8.54 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.8 (CH_3); 28.4 (CH_3); 30.1 (CH_3); 32.0 (CMe_2); 41.2 (CH_2); 49.2 (CH_2); 55.3 (OCH_3); 112.0, 112.1 (CH); 120.8 (CH); 124.6, 125.2, 128.5 (CH); 130.5 (CH); 139.1 (CH); 153.5, 160.2, 160.4, 191.8 (CO); 194.5 (CO). Найдено, %: C 70.41; H 5.91; N 4.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 70.78; H 6.24; N 4.13.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-(2'-метил,4'-нитрофенил)-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H, 6H)-дион (9г). Выход 0.43 г (78%), т. пл. 248°C. ИК-

спектр, ν , см^{-1} : 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.99 с (3H, CH_3) и 1.04 с (3H, CH_3^*); 2.07 д (1H, $J=18.0$, CH_2) и 2.57 д (1H, $J=18.0$, CH_2^*); 2.21 с (3H, COCH_3); 2.39 д (1H, $J=16.3$, CH_2) и 2.43 д (1H, $J=16.3$, CH_2^*); 2.54 с (3H, CH_3); 758 д (1H, $J=8.6$, H-6, C_6H_3); 8.28 дд (1H, $J=8.6$, 2.6, H-5, C_6H_3); 8.35 д (1H, $J=8.6$, 2.6, H-3, C_6H_3); 8.57 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.8 (CH_3); 26.6 (CH_3); 28.4 (CH_3); 30.0 (CH_3); 32.2 (CMe_2); 41.3 (CH_2); 49.1 (CH_2); 122.3 (CH); 124.7, 125.7 (CH); 129.3 (CH); 137.1, 139.5 (CH); 141.8, 147.7, 159.1, 159.9, 191.8, 194.2. Найдено, %: C 64.89; H 5.61; N 7.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.21; H 5.47; N 7.60.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-(4'-метоксифенил)-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9д). Выход 0.71 г (58%), т. пл. 239°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1682 (CO)COC=C, 1660 (CO)NCOC=C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.01 с (6H, CH_3); 2.37 с (2H, CH_2); 2.41 с (2H, CH_2); 2.52 с (3H, CH_3); 3.90 с (3H, OCH_3); 7.05-7.10 м (2H, C_6H_4); 7.13-7.18 м (2H, C_6H_4); 8.51 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6 (2. CH_3); 30.0 (CH_3); 32.1 (CMe_2); 42.1 (CH_2); 49.1 (CH_2); 54.8 (OCH_3); 112.0, 114.5 (2CH); 124.6, 128.4 (2CH); 129.3, 138.8 (CH); 159.2, 160.3, 160.9, 191.9, 194.6. Найдено, %: C 71.12; H 6.01; N 4.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 70.80; H 6.24; N 4.13.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9е). Выход 0.23 г (50%), т. пл. 213-214°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1677 (CO)COC=C, 1660 (CO)NCOC=C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.01 с (6H, CH_3); 2.38 уш. с (4H, CH_2); 2.53 с (3H, CH_3); 7.24-7.29 м (2H, C_6H_5); 7.51-7.63 м (3H, C_6H_5); 8.53 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6 (2. CH_3); 30.1 (CH_3); 32.1 (CMe_2); 42.0 (CH_2); 49.1 (CH_2); 112.1, 124.7, 127.5 (2CH); 128.7 (CH); 129.3 (2CH); 137.0, 138.9 (=CH); 159.7, 160.7 (NCO); 191.9 (CO). Найдено, %: C 73.41; H 5.78; N 4.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 73.77; H 6.19; N 4.53.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-(4'-нитрофенил)-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9ж). Выход 0.22 г (41%), т. пл. 247°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.01 с (6H, CH_3); 2.39 с (2H, CH_2); 2.40 с (2H, CH_2); 2.53 с (3H, CH_3); 7.64-7.69 м (2H, C_6H_4); 8.43-8.48 м (2H, C_6H_4); 8.54 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6 (2. CH_3); 30.0 (CH_3); 32.3 (CMe_2); 41.8 (CH_2); 49.2 (CH_2); 112.4, 124.6 (2CH); 124.8, 129.6 (2CH); 139.2, 142.6, 147.5, 159.3, 160.6, 191.8, 194.3. Найдено, %: C 64.01; H 4.81; N 8.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91.

3-Ацетил-7,7-диметил-1-п-толил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дион (9з). Выход 0.25 г (52%), т. пл. 261°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1681 (CO)COC=C, 1663 (CO)NCOC=C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.01 с (6H, CH_3); 2.37 с (2H, CH_2); 2.38 с (2H, CH_2); 2.49 с (3H, CH_3); 2.52 с (3H, COCH_3); 7.09-7.14 м (2H, C_6H_4); 7.35-7.40 м (2H, C_6H_4); 8.52 с (1H,

=CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7 (CH_3); 27.6 (2CH_3); 30.0 (CMe_2); 32.1 (CH_3); 42.0 (CH_2); 49.1 (CH_2); 112.1, 124.6, 127.1 (2CH); 129.9 (2CH); 134.3, 138.3, 138.9 (CH); 159.9, 160.8, 191.9, 194.6. Найдено, %: C 73.89; H 6.18; N 4.59. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 74.28; H 6.55; N 4.33.

3-ԱՅԵՏԻԼ-7,7-ԴԻՄԵԹԻԼ-1-ԱՐԻԼ-7,8-ԴԻՀԻԴՐՈԽԻՆՈԼԻՆ-2,5-(1H,6H)- ԴԻՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ,
Ա. Գ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Գ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ և Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Այնտոքացախաթթվի N-արիլամիդների և 2-դիմեթիլամինոմեթիլիդեն-5,5-դիմեթիլ-ցիկլոհեքսան-1,3-դիոնի փոխազդեցությամբ իրականացվել է տեղակալված 2-խինոլինների սինթեզ:

Հաստատվել է, որ փոխազդեցությունը ընթանում է պիպերիդինի կատալիտիկ քանակի ներկայությամբ, իզոպրոպիլ սպիրտում, եռացման պայմաններում, առաջացնելով 3-ացետիլ-7,7-դիմեթիլ-1-արիլ-7,8-դիհիդրոխինոլին-2,5-(1H,6H)-դիոններ 33-78% ելքով:

Համաձայն ՄՄՊ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, նշված միացությունների ամիդային հատվածի արոմատիկ օղակում օրթո- տեղակալիչների առկայության դեպքում դրանք լուծույթում գտնվում են երկու ռոտամերների ձևով:

Հակամանրէային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները որոշները ցուցաբերում են թույլ ակտիվություն:

SYNTHESIS OF 3-ACETYL-7,7-DIMETHYL-1-ARYL-7,8-DIHYDROQUINOLINE-2,5-(1H,6H)-DIONES

A. A. SARGSYAN^a, A. Kh. KHACHATRYAN^{a,b}, A. E. BADASYAN^a,
K. A. AVAGYAN^a, A. G. MANUKYAN^a, H. A. PANOSYAN^a,
A. G. AYVAZYAN^a and M. S. SARGSYAN^a

^aThe Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

^bCrisis Management State Academy

1 Building, Acharyan Str., (Avan adm. district), Yerevan, 0040, Armenia

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

In order to synthesize a number of substituted 2-quinolines, the interaction of acetoacetic acid N-arylamides with 2-dimethylaminomethylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione was studied.

It was found that that interaction proceeded when boiling in isopropyl alcohol in the presence of a catalytic amount of piperidine. According to IR, PMR spectroscopy, as well as X-ray diffraction analysis of one of the samples, 3-acetyl-7,7-dimethyl-1-aryl-7,8-dihydroquinoline-2,5-(1H,6H)-dions are formed in 33-78% yields.

According to the NMR spectroscopy, it was shown that the compounds containing the *ortho*-substituent in the aromatic ring of the amide part of the molecule, in the solution existed in the form of two rotamers, approximately in equal proportions.

Antibacterial studies have shown that some of the synthesized compounds had poor antimicrobial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Rigby J.H.* // Synlett, 2000, 1. DOI: 10.1055/s-2000-6430.
- [2] *Gorobets N.Yu., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O.* // Tetrahedron, 2004, v. 60, №39, p. 8633. doi:10.1016/j.tet.2004.05.100.
- [3] *Dzhavakhishvili S.G., Gorobets N.Yu. Chernenko V.N. Musatov V.I., Desenko S.M.* // Russ. Chem. Bull., International Edition, 2008, v. 57, №2, p. 422. <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0066-z>.
- [4] *Yermolayev S.A., Gorobets N.Yu., Desenko S.M.* // J. Comb. Chem., 2009, v. 11, №44. <https://doi.org/10.1021/cc800118y>.
- [5] *Саргсян М.С., Айюцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 137.
- [6] *Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 605.
- [7] *Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №2-3, с. 262.
- [8] *Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ХГС, 2015, т. 51, №7, с. 682. // [Sargis S. Hayotsyan, Ani H. Hastratyan, Anush Kh. Khachatryan, Alik E. Badasyan, Svetlana G. Konkova, Henry A. Panosyan & Mushegh S. Sargsyan. Chem. Heterocyclic Compd. 2015, v. 51, p.682.] doi.org/10.1007/s10593-015-1757-7.
- [9] *Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Бардасов И.Н., Тимрукова Д.В., Ершов О.В.* // ЖОрХ, 2016, т.52, вып. 10, с.1471. [Alekseeva A.Yu., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Timrukova D.V., Ershov O.V. Russian J. Org. Chem., 2016, v. 52, p. 1463. doi.org/ 10.1134/S1070428016100158.
- [10] *Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айвазян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2020, т. 73, №4, с. 391.
- [11] *Sheldrick G.M.* // "Crystal structure refinement with SHELXL", Acta Cryst., 2015, C71, p.3.
- [12] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н., М., Гриф и К., 2012, с. 509.
- [13] *Машковский М.Д.* // Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.

УДК 547.811:547.822.1+547.853.3+547.732+547.292

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ
АЦИЛИРОВАНИЯ И АЛКИЛИРОВАНИЯ ЭТИЛ 2-АМИНО-5,7-ДИИЗО-
ПРОПИЛ-4,7-ДИГИДРО-5H-ТИЕНО[2,3-с]ПИРАН-3-КАРБОКСИЛАТА**

**Н. З. АКОПЯН, Н. С. АРУТЮНЯН, З. А. ОВАСЯН, Г. А. ПАНОСЯН,
Р. Е. МУРАДЯН, А. Е. ТУМАДЖЯН и Г. А. ГЕВОРГЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: nairazhakobyan65@mail.ru

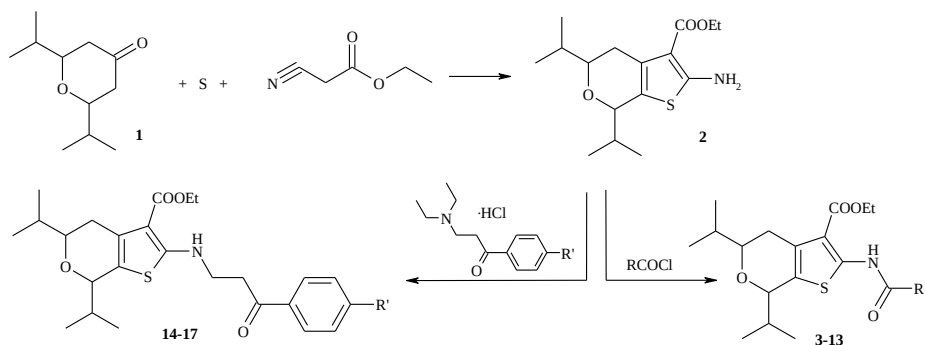
Конденсацией 2,6-диизопропилтетрагидро-2H-4-пиранона с серой и этиловым эфиром циануксусной кислоты получен этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат. Ацилирование последнего хлорангидридами различных карбоновых кислот приводит к соответствующим амидам. Алкилированием отмеченного амина гидрохлоридами замещенных 3-диэтиламинопропан-1-онов синтезированы β-аминокетоны. Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений. Некоторые амиды проявляют слабую противовоспалительную активность.

Библ. ссылок 6

Основываясь на богатом материале по высокой биологической активности производных конденсированных гетероциклических систем на основе тиафена (противовоспалительной, противоопухолевой, антибактериальной, антиоксидантной и др.) [1-4], нами синтезированы амиды этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилата, а также β-аминокетоны, содержащие в молекуле фрагмент отмеченного амина.

В качестве исходного соединения был использован ранее полученный нами 2,6-диизопропилтетрагидро-2H-4-пиранон (1) [5]. Взаимодействием последнего с серой и этиловым эфиром циануксусной кислоты получен этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (2). Ацилированием соединения 2 хлорангидридами различных карбоновых кислот синтезированы амиды 3-13. Алкилированием того же амина 2 гидрохлоридами замещенных 3-

диэтиламинопропан-1-онов по [6] синтезированы этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксипропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилаты (14-17).



R = C₆H₅ (3), 4-CH₃C₆H₄ (4), 4-OCH₃C₆H₄ (5), 4-i-OC₄H₉C₆H₄ (6), 2,4-Cl₂C₆H₃ (7), 4-ClC₆H₄CH₂ (8), 3-FC₆H₄CH₂ (9), 1-нафтил (10), C₆H₁₁ (11), фуран-2-ил (12), тиюфен-2-ил (13); R' = OH (14), Cl (15), CH₃ (16), OC₄H₉ (17).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК спектроскопии. Изучение противовоспалительного и анальгетического действия полученных соединений проводили на скрининговой модели острого экссудативного воспаления у крыс, вызываемого субплантарным введением 0.1 мл 1% раствора каррагенина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления. Изучение противовоспалительного действия препарата при хроническом воспалении проводили на модели пролиферативного воспаления “Pellet-гранулема”. Действие соединений на пролиферативные процессы определяли по влиянию на массу сухой гранулемы, развившейся в течение 8 дней вокруг подкожно введенной в спинку животного картонки. Опыты проводили на крысах линии Wistar, массой тела 130-140 г. Каждая группа состояла из 6 животных обоего пола. Активность веществ в острых опытах изучали в дозах 10 и 25 мг/кг, а в хронических – 25 мг/кг при введении внутрь. Всего в опытах использовали 258 крыс.

Исследование противовоспалительной активности соединений 3-13 показало, что соединения 7 и 8 в дозе 25 мг/кг проявляют слабую активность на модели острого экссудативного воспаления (24 и 27%, соответственно). Остальные соединения в использованных дозах не подавляют воспалительный отек и боль при каррагениновом воспалении и не проявляют способности задерживать развитие фиброзно-грануляционной ткани при хроническом воспалении. В этих условиях вольтарен и индометацин проявляют выраженную активность (65.5 и 64.3%, соответственно).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе “Mercury VX-300” (300, 0.8 МГц) в растворе $\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления полученных веществ определены на приборе “Boetius”.

2,6-Диизопропилтетрагидро-2*H*-4-пиранон (1) получен по методике [5]. Этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (2). К смеси 18.4 г (0.1 моля) 2,6-диизопропилтетрагидро-2*H*-4-пиранона (1), 3.2 г (0.1 моля) порошкообразной серы и 11.3 г (0.1 моля) этилового эфира циануксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивании добавляют по каплям 6 мл диэтиламина в течение 30 мин. Затем температуру повышают до 58°C и перемешивают до полного растворения серы. Реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды. Выпавший осадок хорошо промывают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол–вода (1:1). Выход 24.9 г (80%), т. пл. 71–72°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3372 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.80 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.95 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.07 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.85 м (2H, 2CH, *i*-Pr), 2.34 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 3.0, CH_2), 2.73 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.0, 2.5, CH_2), 3.19 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.7, 3.0, OCH), 4.10–4.25 м (2H, OCH_2), 4.34 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.08 уш. (2H, NH_2). Найдено, %: C 61.83; H 8.17; N 4.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.71; H 8.09; N 4.50.

Амиды 3-13. К раствору 3 г (0.0096 моля) амина 2 в 10 мл сухого диоксана при комнатной температуре и перемешивании небольшими порциями добавляют (0.0096 моля) хлорангидрида карбоновой кислоты в 5 мл сухого диоксана. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Добавляют воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 5,7-диизопропил-2-фенилкарбоксамидо-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (3). Выход 2.9 г (72%), т. пл. 123–124°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3241 (NH), 1658, 1558 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.04 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.15 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.74–1.89 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.50 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.7, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.3, CH_2), 3.26 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 4.29–4.44 м (2H, OCH_2CH_3), 4.55 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.53–7.65 м (3H, C_6H_5), 7.93–7.98 м (2H, C_6H_5), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 13.8, 14.9, 17.9, 18.1, 18.8, 29.5, 32.5, 33.6, 59.9, 78.0, 78.5, 110.9, 126.7 (2CH), 127.8, 128.4 (2CH), 129.9, 131.8, 131.9, 148.3, 161.8, 165.6. Найдено, %: C

66.34; Н 7.15; N 3.29. $C_{23}H_{29}NO_4S$. Вычислено, %: С 66.48; Н 7.03; N 3.37.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-метилфенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (4). Выход 2.4 г (57%), т. пл. 133–134°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3253 (NH), 1660, 1563 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.81 сп. д (1H, $J = 6.8, 6.7$, CH, *i*-Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.8, 2.5$, CH, *i*-Pr), 2.51 д. д. д (1H, $J = 16.7, 10.9, 2.7$, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.2, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 9.9, 6.7, 3.2$, OCH), 4.31–4.42 м (2H, OCH_2CH_3), 4.55 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.32–7.37 м (2H, C_6H_4), 7.81–7.86 м (2H, C_6H_4), 12.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.23; Н 7.16; N 3.32. $C_{24}H_{31}NO_4S$. Вычислено, %: С 67.10; Н 7.27; N 3.26.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-метоксифенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (5). Выход 2.1 г (50%), т. пл. 166–168°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3238 (NH), 1651, 1563 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73–1.88 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.04 сп. д (1H, $J = 6.8, 2.5$, CH, *i*-Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7, 10.9, 2.8$, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.1, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9, 6.6, 3.1$, OCH), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.28–4.44 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.02–7.07 м (2H, C_6H_4), 7.87–7.92 м (2H, C_6H_4), 12.08 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.61; Н 7.12; N 3.20. $C_{24}H_{31}NO_5S$. Вычислено, %: С 64.70; Н 7.01; N 3.14.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-изобутоксифенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (6). Выход 2.5 г (53%), т. пл. 113–114°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3259 (NH), 1657, 1564 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.06 д (6H, $J = 6.7$, CH_3 , *i*-Bu), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$), 1.73–1.88 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.98–2.18 м (2H, CH, *i*-Pr и CH, *i*-Bu), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7, 11.0, 2.8$, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.1, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 11.0, 6.6, 3.1$, OCH), 3.82 д (2H, $J = 6.5$, OCH_2 *i*-Bu), 4.31–4.41 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 6.99–7.04 м (2H, C_6H_4), 7.85–7.90 м (2H, C_6H_4), 12.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 13.8, 14.9, 17.9, 18.1, 18.7 (2 CH_3), 18.8, 27.5, 29.5, 32.5, 33.6, 59.8, 73.8, 78.0, 78.5, 110.4, 114.1 (2CH), 123.8, 127.5, 128.5 (2CH), 129.8, 148.8, 161.5, 162.0, 165.6. Найдено, %: С 66.40; Н 7.42; N 2.80. $C_{27}H_{37}NO_5S$. Вычислено, %: С 66.50; Н 7.65; N 2.87.

Этил 5,7-диизопропил-2-(2,4-дихлорфенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (7). Выход 2.1 г (45%), т. пл. 138–139°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (NH), 1640, 1522 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.85 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$,

CH₃), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.15 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.38 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.73–1.87 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.7$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.50 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.8, CH₂), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.2, CH₂), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.1, OCH), 4.26–4.37 м (2H, OCH₂CH₃), 4.56 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.50 д. д (1H, $J = 8.4$, 2.0, 5-H C₆H₃), 7.58 д (1H, $J = 2.0$, 3-H C₆H₃), 7.81 д (1H, $J = 8.4$, 6-H C₆H₃), 11.87 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.18; H 5.48; N 3.00. C₂₃H₂₇Cl₂NO₄S. Вычислено, %: C 57.03; H 5.62; N 2.89.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-хлорбензилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (8). Выход 2.9 г (65%), т. пл. 100–101°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3262 (NH), 1665, 1525 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.79 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 0.96 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.01 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.11 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.35 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.70–1.86 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.98 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.43 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.8, CH₂), 2.80 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.2, CH₂), 3.20 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 3.82 с (2H, CH₂C₆H₄Cl), 4.18–4.34 м (2H, OCH₂CH₃), 4.49 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.30–7.37 м (4H, C₆H₄Cl), 11.03 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.25; H 6.40; N 3.09. C₂₄H₃₀ClNO₄S. Вычислено, %: C 62.12; H 6.52; N 3.02.

Этил 5,7-диизопропил-2-(3-фторбензилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (9). Выход 2.8 г (65%), т. пл. 107–108°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3252 (NH), 1663, 1526 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.79 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 0.96 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.01 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.11 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.35 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.70–1.85 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.99 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.43 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.7, CH₂), 2.80 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.2, CH₂), 3.20 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 3.85 с (2H, CH₂C₆H₄F), 4.18–4.33 м (2H, OCH₂CH₃), 4.49 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 6.97–7.04 м (1H, C₆H₄F), 7.10–7.17 м (2H, C₆H₄F), 7.31–7.39 м (1H, C₆H₄F), 11.04 с (1H, NH). ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 13.7, 14.8, 17.9, 18.1, 18.8, 29.5, 32.4, 33.5, 42.2, 59.6, 77.9, 78.5, 110.8, 113.5 (д, $J_{C,F}$ 21.0), 116.0 (д, $J_{C,F}$ 21.5), 124.8 (д, $J_{C,F}$ 2.8), 127.5, 129.7, 129.8 (д, $J_{C,F}$ 2.5), 136.1 (д, $J_{C,F}$ 7.9), 147.3, 162.1 (д, $J_{C,F}$ 245.4), 164.5, 166.3. Найдено, %: C 64.28; H 6.84; N 3.06. C₂₄H₃₀FNO₄S. Вычислено, %: C 64.41; H 6.76; N 3.13.

Этил 5,7-диизопропил-2-(1-нафтилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (10). Выход 2.1 г (48%), т. пл. 125–126°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3241 (NH), 1655, 1530 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.89 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.00 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.05 д (3H, CH₃, $J = 6.7$), 1.18 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.38 т (3H, OCH₂CH₃, $J = 7.1$), 1.75–1.90 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.09 сп. д (1H, CH, *i*-Pr, $J = 6.8$, 2.4), 2.52 д. д. д (1H, CH₂, $J = 16.7$, 10.9, 2.8), 2.89 д. д. д (1H, CH₂, $J = 16.7$, 3.1, 2.1), 3.27 д. д. д (1H, OCH, $J = 10.9$, 6.6, 3.1), 4.26–4.36 м (2H, OCH₂), 4.59 к (1H, OCH, $J = 2.4$), 7.54–7.64 м (3H, Ar), 7.89 д. д (1H, Ar, $J = 7.2$,

1.1), 7.93–7.97 м (1H, Ar), 8.08 уш. д (1H, Ar, $J = 8.2$), 8.52–8.58 м (1H, Ar), 11.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.78; Н 6.54; N 2.91. $C_{27}H_{31}NO_4S$. Вычислено, %: С 69.65; Н 6.71; N 3.01.

Этил 5,7-диизопропил-2-циклогексилкарбоксамидо-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (11). Выход 2.2 г (54%), т. пл. 104–105°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3241(NH), 1664, 1532 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$: 0.81 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.12 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.25–1.56 м (5H, C_6H_{11}), 1.39 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.67–1.88 м (4H, C_6H_{11} и CH, *i*-Pr), 1.94–2.05 м (3H, C_6H_{11} и CH, *i*-Pr), 2.35–2.47 м (2H, CH(H) и CH, C_6H_{11}), 2.82 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.2, CH_2), 3.21 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.1, OCH), 4.23–4.38 м (2H, OCH_2CH_3), 4.50 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 11.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.68; Н 8.24; N 3.39. $C_{23}H_{35}NO_4S$. Вычислено, %: С 65.53; Н 8.37; N 3.32.

Этил 5,7-диизопропил-2-(2-фууроиламино)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (12). Выход 2.2 г (56%), т. пл. 123–125°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3237 (NH), 1660, 1568 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$ (два стереоизомера, 68:32%): I изомер: 0.97 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.00 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.05 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.15 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.84 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.95–2.11 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.55 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 9.0, 1.7, CH_2), 2.90 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, 0.8, CH_2), 3.49 д. д. д (1H, $J = 9.0$, 7.3, 3.8, OCH), 4.36 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.4$, OCH), 6.66 д. д (1H, $J = 3.5$, 1.8, 4- $H_{фур.}$), 7.27 д. д (1H, $J = 3.5$, 0.8, 3- $H_{фур.}$), 7.81 д. д (1H, $J = 1.8$, 0.8, 5- $H_{фур.}$), 11.98 с (1H, NH). II изомер: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.98 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.84 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.95–2.11 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 10.9, 2.8, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.1, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.1, OCH), 4.28–4.43 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.4$, OCH), 6.66 д. д (1H, $J = 3.5$, 1.8, 4- $H_{фур.}$), 7.27 д. д (1H, $J = 3.5$, 0.8, 3- $H_{фур.}$), 7.81 д. д (1H, $J = 1.8$, 0.8, 5- $H_{фур.}$), 11.97 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.31; Н 6.64; N 3.52. $C_{21}H_{27}NO_5S$. Вычислено, %: С 62.20; Н 6.71; N 3.45.

Этил 5,7-диизопропил-2-[(2-тиенилкарбонил)амино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (13). Выход 2.0 г (50%), т. пл. 118–120°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3233 (NH), 1652, 1557 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73–1.90 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.96–2.10 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 10.9, 2.5, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 1.7, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.2, OCH), 4.28–4.43 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.3$, OCH), 7.21 д. д (1H, $J = 5.0$, 3.8, 4- $H_{тиоф.}$), 7.72 д. д (1H, $J = 3.8$, 1.0, 3- $H_{тиоф.}$), 7.78 д. д (1H, $J = 5.0$, 1.0, 5- $H_{тиоф.}$), 12.00 с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 13.8 (CH_3), 14.9 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.8 (CH_3), 29.5 (CH_2), 32.4 (CH), 33.6 (CH), 59.9 (OCH_2), 78.0 (OCH), 78.5 (OCH), 110.7, 127.6 (CH), 127.9, 128.7 (CH), 130.0, 132.0 (CH), 136.8, 147.9, 156.9, 165.5. Найдено, %: С 59.72; Н 6.51; N 3.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.83; Н 6.46; N 3.32.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксопропил-амино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилаты 14-17. Смесь водного раствора 0.0016 моля гидрохлорида замещенного 3-диэтиламинопропан-1-она и 0.5 г (0.0016 моля) спиртового раствора амина 2 кипятят в течение 1.5-2 ч. Выпавший осадок промывают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-гидроксифенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (14). Выход 0.4 г (48%), т. пл. 155-156°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3253 (NH), 1669 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73 м (1H, CH, i -Pr), 1.92 м (1H, CH, i -Pr), 2.42 д. д. д (1H, $J = 17.2$, 9.0, 1.6, CHCH_2), 2.79 д. д (1H, $J = 17.2$, 3.8, CHCH_2), 3.27 т (2H, $J = 6.3$, CH_2CO), 3.43 м (1H, OCHCH_2), 3.49–3.61 м (2H, NHCH_2), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.18 д (1H, $J = 7.0$, OCH), 6.77–6.82 м (2H, C_6H_4), 7.78–7.83 м (3H, C_6H_4 и NH), 9.94 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.0, 18.0, 18.4, 18.7, 19.2, 29.8, 31.6, 33.1, 36.6, 42.2, 58.2, 73.8, 76.2, 101.4, 114.8 (2C), 115.4, 127.6, 129.8 (2C), 131.6, 162.2, 164.4, 164.6, 194.9. Найдено, %: С 65.39; Н 7.17; N 3.09. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 65.33; Н 7.24; N 3.05.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-хлорфенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (15). Выход 0.5 г (66%), т. пл. 134-135°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3309 (NH), 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73 м (1H, CHMe_2), 1.92 м (1H, CHMe_2), 2.43 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 8.9, CHCH_2), 2.79 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.4, CHCH_2), 3.38 т (2H, $J = 6.4$, CH_2CO), 3.38 – 3.47 м (1H, OCHCH_2), 3.52–3.64 м (2H, NHCH_2), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.18 уш. д (1H, $J = 7.0$, OCH), 7.44 – 7.50 м (2H, C_6H_4), 7.83 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.94 – 8.00 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.0, 18.0, 18.4, 18.6, 19.2, 29.8, 31.6, 33.1, 37.3, 41.9, 58.2, 73.8, 76.1, 101.6, 115.5, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 131.6, 134.5, 138.5, 164.3, 164.7, 195.8. Найдено, %: С 62.88; Н 6.83; N 2.98. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 62.81; Н 6.75; N 2.93.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-толил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (16). Выход 0.5 г (72%), т. пл. 122-124 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3314 (NH), 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д

(3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.73 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.92 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.42 с (3H, CH₃C₆H₄), 2.43 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 9.1, 1.6, CHCH₂), 2.79 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, CHCH₂), 3.34 т (2H, $J = 6.4$, CH₂CO), 3.44 м (1H, OCHCH₂), 3.52–3.64 м (2H, NCH₂), 4.19 к (2H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 4.19 д (1H, $J = 7.0$, OCH), 7.24–7.29 м (2H, C₆H₄), 7.82 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.83 – 7.88 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д.: 14.0, 17.0, 18.4, 18.6, 19.2, 21.0, 29.8, 31.6, 33.1, 37.1, 42.0, 58.2, 73.8, 76.1, 101.5, 115.4, 127.7 (2C), 128.6 (2C), 131.6, 133.7, 142.9, 164.3, 164.6, 196.2. Найдено, %: С 68.31; Н 7.67; N 3.10. C₂₆H₃₅NO₄S. Вычислено, %: С 68.24; Н 7.71; N 3.06.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-бутоксифенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (17). Выход 0.7 г (88-%), т. пл. 108–110°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3308 (NH), 1687 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.00 т (3H, $J = 7.4$, CH₃-Bu), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.45 – 1.57 м (2H, CH₂CH₃), 1.67–.98 м (4H, 2CH₂), 2.43 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 8.9, 1.7, CHCH₂), 2.79 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, 0.7, CHCH₂), 3.30 т (2H, $J = 6.4$, CH₂CO), 3.40 – 3.47 м (1H, OCHCH₂), 3.52–3.61 м (2H, NCH₂), 4.03 т (2H, $J = 6.4$, OCH₂CH₂), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 4.18 д (1H, $J = 6.0$, OCH), 6.89–6.94 м (2H, C₆H₄), 7.82 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.89 – 7.94 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д.: 13.3, 14.0, 18.0, 18.4, 18.5, 18.6, 19.2, 29.8, 30.5, 31.6, 33.1, 36.8, 42.1, 58.2, 67.1, 73.8, 76.1, 101.5, 113.6 (2C), 115.4, 128.9, 129.7 (2C), 131.6, 162.5, 164.3, 164.6, 195.0. Найдено, %: С 67.43; Н 7.97; N 2.77. C₂₉H₄₁NO₅S. Вычислено, %: С 67.54; Н 8.01; N 2.72.

**ԷԹԻԼ 2-ԱՄԻՆԱ-5,7-ԴԻԻԶՈՊՐՈՊԻԼ-4,7-ԴԻՆԻԴՐՈ-5H-ԹԻԵՆՈ
[2,3-с]ՊԻՐԱՆ-3-ԿԱՐԲՕՔՍԻԼԱՏԻ ԱՅԻԼԱՅՄԱՆ ԵՎ ԱԼԿԻԼԱՅՄԱՆ
ԱՐԳԱՄԻՔՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**
**Ն. Զ. ՆԱԿՈՔՅԱՆ, Ն.Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Զ. Ա. ՆՈՎԱՍՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ե. ԹՈՒՄԱԶՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

2,6-Դիիզոպրոպիլտետրահիդրո-2H-4-պիրանոնի, ծծմբի և ցիանքացախաթթվի էթիլ էսթերի կոնդենսացումից ստացվել է էթիլ 2-ամինա-5,7-դիիզոպրոպիլ-4,7-դի-հիդրո-5H-թիենո[2,3-с]պիրան-3-կարբոքսիլատ: Վերջինիս ացիլացումը որոշ կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդներով հանգեցրել է համապատասխան ամիդների ստացմանը: Վերը նշված ամինը արկիլացնելով տեղակալված 3-դիէթիլ-ամինապրոպան-1-ոնի հիդրոքլորիդներով ստացվել են β-ամինակետոններ: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակաբորբոքային ակտիվությունը: Որոշ ամիդներ ցուցաբերում են թույլ հակաբորբոքային ակտիվություն:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ACYLATION AND ALKYLATION PRODUCTS OF ETHYL 2-AMINO-5,7-DIISOPROPYL-4,7-DIHYDRO-5H-THIENO[2,3-c]PYRAN-3-CARBOXYLATE

N. Z. HAKOBYAN, N. S. ARUTYUNYAN, Z. A. HOVASYAN, H. A. PANOSYAN,
R. E. MURADYAN, H. E. TUMAJYAN and G. A. GEVORGYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nairzhakobyan65@mail.ru

The ethyl 2-amino-5,7-diisopropyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate was obtained by condensation of 2,6-diisopropyltetrahydro-2H-4-pyranon with sulfur and ethyl cyanoacetate. A series of new corresponding amides were synthesized by acylation of the latter with different carboxylic acid chlorides. By alkylation of ethyl 2-amino-5,7-diisopropyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate with hydrochlorides of substituted 3-diethylaminopropan-1-ones, β -aminoketones were obtained. The structures of amides and β -aminoketones were confirmed by IR and ^1H NMR spectroscopic methods. The study of the anti-inflammatory and analgesic action of the obtained compounds was carried out on a screening model of acute exudative inflammation in rats caused by subplantar administration of 0.1 ml of 1% carrageenan solution. The study of the anti-inflammatory action of the drug in chronic inflammation was carried out on the model of proliferative inflammation "Pellet-granuloma". A study of the anti-inflammatory activity of the obtained compounds showed that two compounds with 2,4-dichlorophenyl and 4-chlorobenzyl radicals at a dose of 25 mg/kg exhibited weak activity in the model of acute exudative inflammation (24 and 27%, respectively). The rest of the tested compounds in the doses used did not suppress inflammatory edema and pain in carrageenan inflammation and did not show the ability to delay the development of fibrous-granulation tissue in chronic inflammation. Under these conditions, voltaren and indomethacin exhibit pronounced activity (65.5 and 64.3%, respectively).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010.
- [2] Huang Y., Doemling A. // *Mol. Diversity*, 2011, v. 15, p. 3. DOI 10.1007/s11030-010-9229-6.
- [3] Malmström J., Viklund J., Slivo C., Costa A., Maudet M., Sandelin C., Hiller G., Olsson LL, Aagaard A., Geschwindner S, Xue Y, Vasänge M. // *Bioorg Med Chem Lett.*, 2012, v. 22, №18, p. 5919. doi: 10.1016/j.bmcl. 2012.07.068. PMID: 22889803
- [4] Al-Trawneh S.A., El-Abadelah M.M., Zahra J.A., Al-Taweel S.A., Zani F., Incerti M., Cavazzoni A., Vicini P. // *Bioorg Med Chem.*, 2011, v. 19, №8, p. 2541. doi: 10.1016/j.bmc.2011.03.018.
- [5] Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Геворгян Г.А., Аракелян А.Г., Сафарян А.С., Паносян Г.А. // *ЖОХ*, 2018, т. 88, Вып.1, с. 116; Arutyunyan N.S., Akopyan L.A., Akopyan N.Z., Gevorgyan G.A., Arakelyan A.G., Safaryan A.S., Panosyan G.A. // *Russian journal of general chemistry*, 2018, v. 88, Issue 1, p. 115. doi 10. 1134/S1070428011010143.
- [6] Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Авакян А.П., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Паносян Г.А. // *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, №7, с. 22. Agababyan A.G., Gevorgyan G.A., Avakyan A.P., Tumadzhyan A.E., Paronikyan R.G., Panosyan G.A., *Pharm. Chem. J.*, 2013, v. 47, №7, p. 361. DOI: 10.1007/s11094-013-0959-5.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В РЯДУ 1,3,5-ТРИАЗИНА

А. П. ЕНГОЯН^{а,б}, В. А. ПИВАЗЯН^а, Э. А. КАЗАРЯН^а и Ж. А. АЗАРЯН^б

^а Национальный аграрный университет Армении
Армения, Ереван, 0009, Теряна 74

^б ГОУ ВПО Российско-Армянский университет
Армения, Ереван, 0051, О.Эмина 123

*E-mail: ayengoyan@mail.ru

На базе метил(4-хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицината, *N*-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамида, 2-амино-4-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазина и *N*¹-(4,6-бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамина осуществлен целенаправленный синтез новых производных 1,3,5-триазина. Синтезированные соединения представляют интерес как в плане поиска новых потенциально биологически активных соединений, так и в качестве исходных веществ для синтеза новых замещенных производных 1,3,5-триазина.

Библ. ссылок 70

Гетероциклические соединения, в состав которых входит симметричный 1,3,5-триазиновый (*сим*-триазиновый) фрагмент, представляют собой интересный класс соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В медицинской практике применяется целый ряд препаратов: респираторный стимулятор алмитрин (дуксил), противоопухолевые средства алтретамин (гексален), диоксдетитретамин, ингибитор фосфодиэстеразы ирсогладин, миелорелаксант изоциуруниум бромид, трипаноцидные препараты меларсен-оксид и меларсомин, противомаларийное средство циклогуанил [1].

В сельском хозяйстве широко используются производные 1,3,5-триазина, главным образом, для борьбы с сорняками. К ним относятся хлор-, фторалкил-, метокси- и метилтиозамещенные триазины, а также производные триазинона. Особое место занимают гербициды ряда триазирилсульфонилмочевины, которые отличаются высокой эффективностью, очень низкими дозами применения и низкой токсичностью [2].

Производные *сим*-триазина находят также применение в других областях. Так, 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин (меламин) реагирует с формальдегидом, образуя очень прочную термореактивную смолу. Бензогуанамин (2,4-диамино-6-фенил-1,3,5-триазин) используется для повышения термореактивных свойств алкильных, акриловых и формальдегидных смол. Триазины также полезны в качестве хромофорных групп в красителях, а хлор, присоединенный в соединениях триазина, хорошо претерпевает реакции нуклеофильного замещения с гидроксильными группами в целлюлозных волокнах.

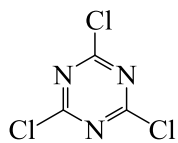
Некоторые соединения семейства триазинов используются в фармацевтической промышленности в качестве связывающего агента для синтеза пептида в твердой фазе, а также в растворе и в качестве боковой цепи антибиотиков. Они используются в качестве консервантов в нефтяных месторождениях как дезинфицирующее средство, промышленный дезодорант и биоцид при очистке воды. Они применяются как отбеливающие агенты, бемотризинол и этилгексилтриазин – в качестве поглотителей УФ излучения, а циклотриметилентринитрамин и тринитротриазин – в производстве взрывчатых веществ.

1,3,5-Триазин используется в качестве реагента в органическом синтезе, *симм*-триазин также используется как эквивалент цианистого водорода (HCN), поскольку с триазином, будучи твердым веществом (в отличие от газа HCN), чаще легче работать в лаборатории.

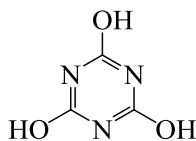
Учитывая широту спектра физиологического действия замещенных 1,3,5-триазинов, продолжают целенаправленные синтезы и исследования биологической активности их новых производных. В этом ряду выявлены новые соединения, обладающие антибактериальной и антимикробной [3-17], противотуберкулезной [18-20], противовоспалительной [21,22], противовирусной [23-26], противогрибковой [27-29], противораковой [30-42], анти-ВИЧ [43,44], антитрипаносомной [45,46], антималярийной [47-50] и антиоксидантной [51] активностями. Некоторые производные ингибируют фосфодиэстеразу [52] и MAO [53], являются модуляторами эстрогенных рецепторов [54] и блокаторами нейронных натриевых каналов [55].

Триазин является слабым основанием. Он имеет гораздо более слабую энергию резонанса, чем бензол, поэтому нуклеофильное замещение предпочтительнее электрофильного. Триазиновое кольцо можно использовать как строительный блок или линкер для биологически активных материалов, красителей, углеводов, модификаторов белков, дендримеров, генной терапии и синтеза полимеров.

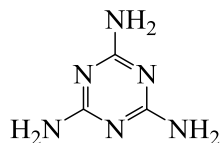
Для синтеза производных 1,3,5-триазина в качестве основного исходного продукта, чаще всего, применяется 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид), а также гидрокси- и аминозамещенные продукты – циануровая кислота и меламин.



Цианурхлорид

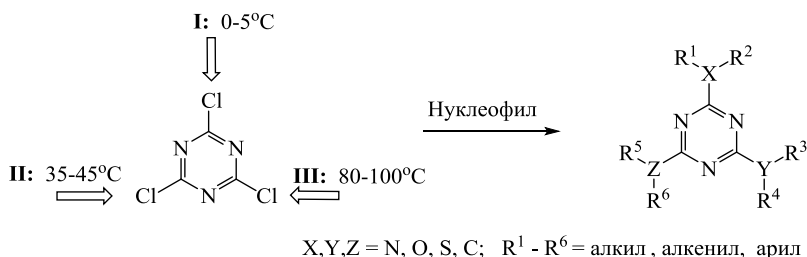


Циануровая кислота



Меламин

При контроле температуры возможны реакции селективного нуклеофильного замещения атомов хлора цианурхлорида. Первый атом хлора замещается легко уже при температуре 0-5°C, а второй атом хлора – при более высокой температуре (35-45°C). Замещение третьего атома хлора протекает намного труднее, для его осуществления необходимо нагревание до 80-100°C.

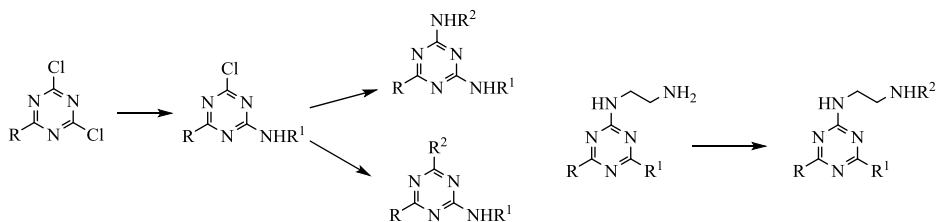


Такой подход синтеза производных 1,3,5-триазина применяется в большинстве исследований. Вместе с тем в работе [56] для замещения третьего атома хлора применен другой метод. С целью облегчения протекания реакций замещения в этом положении сначала реакцией с триметиламином в среде эфира получают триметиламмониевую соль, которая чрезвычайно легко подвергается цианметилированию или алкилированию.

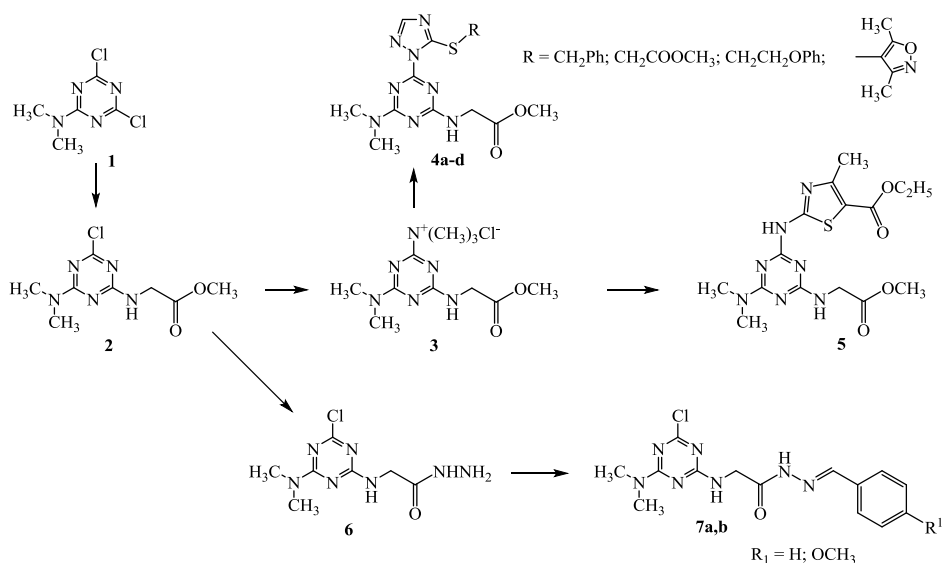
Помимо реакций замещения атомов хлора цианурхлорида можно отметить и другие интересные и оригинальные методы синтеза производных *симм*-триазина [57-67].

Вместе с тем, судя по литературным данным, мало изучены соединения с комбинацией 1,3,5-триазинового кольца с другими фармакофорными гетероциклами, в частности, с азолами (1,2,4-триазолом, тиазолом, имидазолом и изоксазолом), хотя на базе последних синтезированы и широко применяется в медицине и сельском хозяйстве целый арсенал препаратов [1,2].

Целью данной работы была разработка доступных и эффективных методов синтеза новых производных 1,3,5-триазина, а также соединений с сочетанием в молекуле 1,3,5-триазина с 1,2,4-триазольным, тиазольным, имидазольным и изоксазольным циклами и изучение их биологической активности. Проведенные исследования могут быть описаны следующей краткой обобщенной схемой:



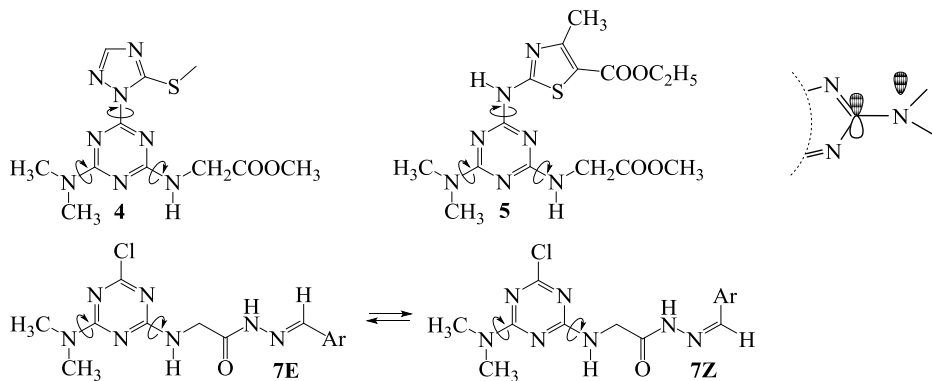
Реакцией исходного 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина (**1**) с гидрохлоридом метилового эфира глицина в среде ацетона синтезирован соответствующий эфир (**2**). Для последующего замещения второго атома хлора был применен метод, разработанный в работе [56]. Сначала была получена триметиламмониевая соль 1,3,5-триазина (**3**) и далее осуществлены реакции с предварительно полученными калиевыми солями 5-S-замещенных производных 1,2,4-триазола и 2-аминотиазола, в результате которых синтезированы целевые продукты – ряд производных неконденсированных би- и тригетероциклических систем с сочетанием в молекулах 1,3,5-триазинового цикла и различных азолов (**4,5**). Ранее нами было доказано, что в случае соединений **4** замещение протекает по атому азота первого положения 1,2,4-триазольного цикла [68].



С целью синтеза арилиденгидразидов сначала взаимодействием эфира **2** с 63% гидразином синтезирован соответствующий гидразид **6**, который с ариальдегидами образует целевые продукты **7**.

Синтезированные соединения очень интересны с точки зрения протекающих в их молекулах динамических процессов. Так, в спектрах ЯМР всех соединений (**1-7**) для диметиламинного и аминоэфирного заместителей триазинового цикла наблюдаются по два набора резонанс-

ных поглощений, что связано с заторможенным внутренним вращением этих групп вокруг связей N–гетероцикл. Повышение порядка указанных связей обусловлено взаимодействием неподеленных электронных пар экзоциклических атомов азота с р-электронными орбиталями триазинового цикла. Аналогичные процессы конформационной изомерии в молекулах 2,4-алкил(диалкил)аминозамещенных производных 1,3,5-триазина описаны в работах [5,69,70].



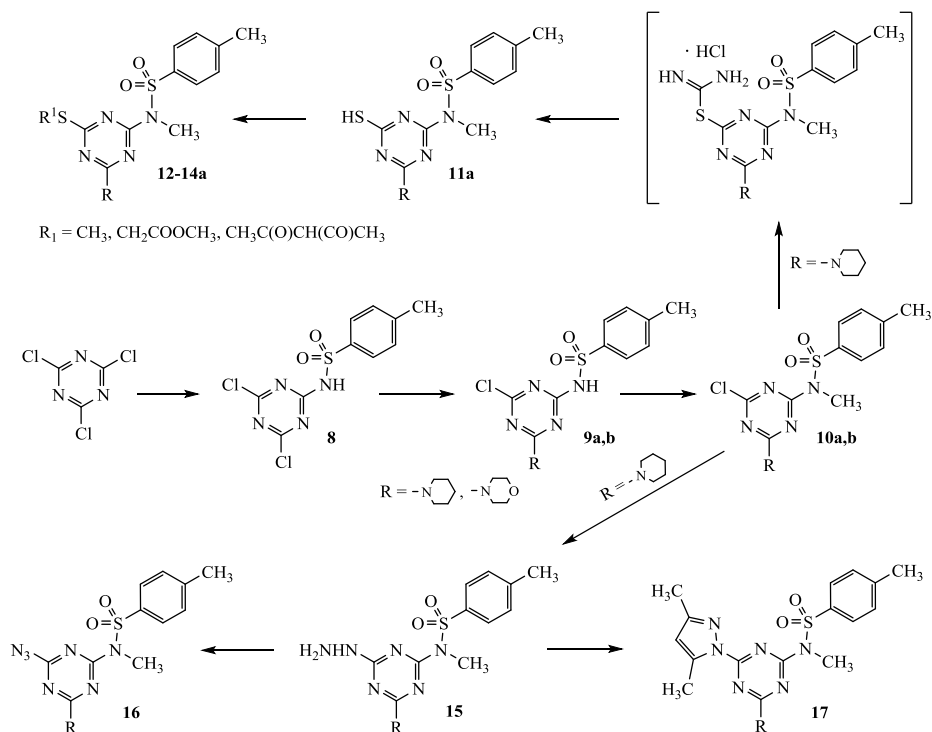
Скорость конформационных переходов, как и всех динамических обменных процессов, зависит от температуры. При низких температурах, когда скорость обмена мала по сравнению с временной шкалой ЯМР, в спектрах проявляются резонансные поглощения от каждого изомера. При нагревании скорость перехода между изомерами растет, при этом в спектрах ЯМР сигналы, соответствующие отдельным изомерам, уширяются и приближаются друг к другу. При дальнейшем повышении температуры, когда скорость обмена становится намного больше, по сравнению с временной шкалой ЯМР, наблюдается их слияние в один усредненный сигнал, который постепенно сужается. Из температурной зависимости химических сдвигов сигналов метод динамической ЯМР-спектроскопии позволяет определить скорость обменных процессов и их энергетические параметры (E_a , $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ и $\Delta S^\ddagger$) [71].

В случае соединений 7 к указанным динамическим процессам добавляется также *Z,E*-изомерия при двойной связи $C=N$. В этом случае преобладает стерически более выгодный *E*-изомер.

Введение в молекулу сильной фармакофорной группы – сульфамидного фрагмента, может влиять на биологические свойства вещества. С этой целью осуществлен целенаправленный синтез новых производных на базе 6-аминозамещенных 4-хлор-2-тозиламида-1,3,5-триазина.

Реакцией 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина с паратолуолсульфонамидом в диоксане синтезирован *N*-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (8), который при взаимодействии с пиперидином или морфолином образует соответствующие 6-аминопроизводные 9a,b. По-

следние с диметилсульфатом превращены в N-метилзамещенные продукты **10a,b**. С целью синтеза 4-тиозамещенных производных реакцией соединения **10a** с тиомочевинной получена промежуточная тиюруниевая соль, которая под действием щелочи переведена в N-(4-меркапто-6-пиперидин-1-ил-1,3,5-триазин-2-ил)-N,4-диметилфенилсульфонамид (**11a**). Последний в ДМФА с различными алкилгалогенидами образует соответствующие алкилзамещенные продукты **12a-14a**.

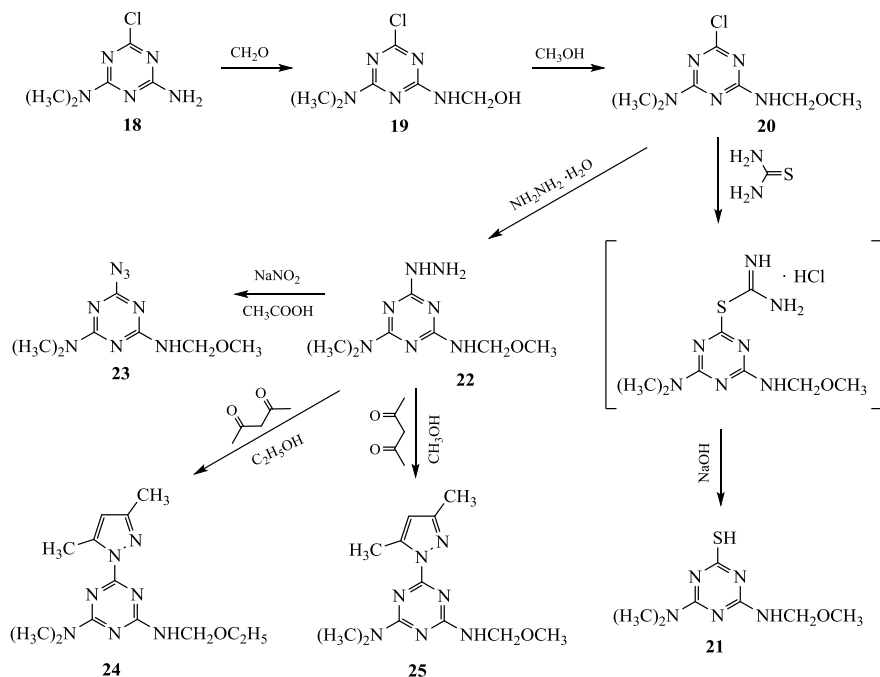


Взаимодействием 4-хлорпроизводного **10a** с гидразином синтезирован N-(4-гидразини-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N,4-диметилфенилсульфонамид (**15**). Реакцией последнего с NaN_3 в диоксане получен соответствующий азид (**16**), а с пропан-2,4-дионом – соответствующее 4-пиразолилпроизводное (**17**).

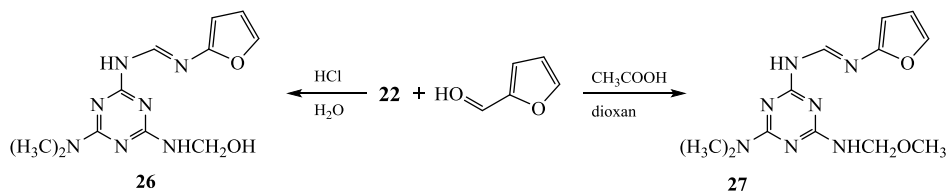
Осуществлены некоторые превращения на базе 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазина. Сначала реакцией 2-амино-4-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазина (**18**) с формальдегидом синтезирован 2-хлор-4-(гидроксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**19**), который под действием метанола переведен в целевой 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**20**). Последний с тиомочевинной образует промежуточную тиюруниевую соль, которая под действием гидроксида натрия превращается в

2-меркапто-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (21).

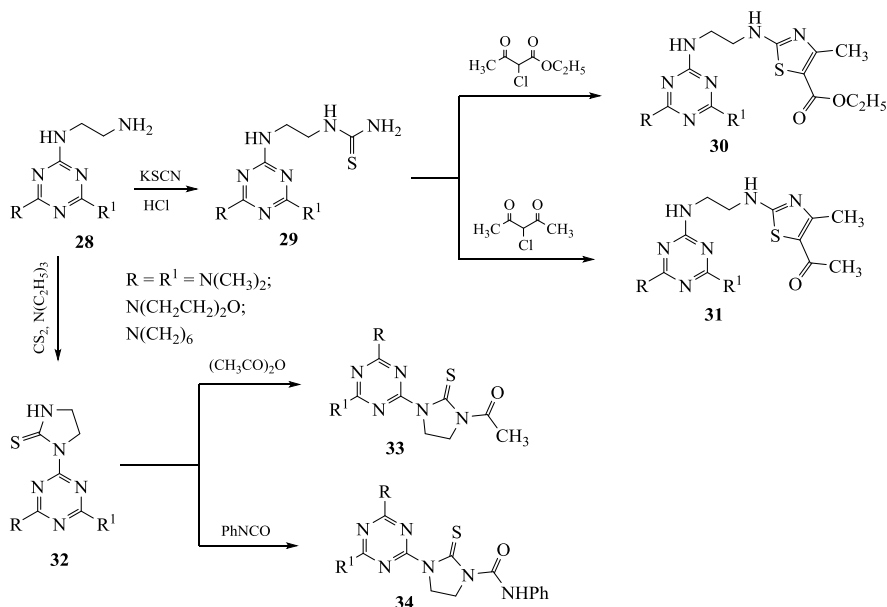
Взаимодействием соединения **20** с гидразингидратом синтезирован 2-гидразинил-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**22**), который с нитритом натрия и уксусной кислотой образует соответствующий азид (**23**). При гетероциклизации гидразинового фрагмента соединения **22** под действием бутан-2,4-диона в среде этанола отмечен интересный факт одновременной переэтерификации метокси группы на этокси группу, что приводит к образованию 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-4-(этоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазина (**24**). Если же реакция проводится в среде метанола, то такая возможность уже исключается и получается целевое метоксиметиламинопроизводное (**25**).



Механизм взаимодействия гидразида **22** с фуран-2-карбальдегидом также зависит от условий реакции. Так, при прикапывании к реагентам соляной кислоты и дальнейшей обработке водой происходит одновременное замещение метокси группы на гидроксильную группу (**26**). Если же реакция проводится с уксусной кислотой в среде диоксана, то образуется целевой-*N*-(4-(диметиламино)-6-((метоксиметил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N'*-(фуран-2-ил) формимидамид (**27**).



Учитывая тот факт, что этандиаминная группа входит в состав некоторых лекарственных препаратов (супрастин, эуфиллин и ранитидин), осуществлен синтез производных 2-этан-1,2-диаминов симметричного триазина. Реакцией исходных 4,6-диаминозамещенных N¹-(1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диаминов (**28**) с роданидом калия и соляной кислотой получены соответствующие производные тиомочевины (**29**). Их гетероциклизация с этил 2-хлор-3-оксобутиратом и 3-хлорпентан-2,4-дионом приводит к образованию этил 2-((2-((4,6-дизамещенный-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилатов (**30**) и 1-(2-((2-((4,6-дизамещенный-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-ил)этан-1-онов (**31**), соответственно.



С другой стороны, путем гетероциклизации исходного реагента (**28**) сероуглеродом и триэтиламином были получены соединения с комбинацией 1,3,5-триазинового и имидазольного циклов в молекуле (**32**). Реакция последних с уксусным ангидридом и фенилизотиоцианатом приводит к образованию 1-(3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-онов (**33**) и 3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамидом (**34**).

В спектрах ЯМР всех соединений, как и в случае соединений **1-7**, наблюдаются две группы сигналов протонов алкильных групп аминных заместителей в положениях 4 и 6, что также обусловлено процессом заторможенного внутреннего вращения этих групп вокруг связи N–гетероцикла. Помимо этого, в соединениях **33** и **34** аналогичный процесс заторможенного вращения имеет место и вокруг амидной связи, в результате чего наблюдаются два набора сигналов ЯМР для метильной группы ацильного заместителя и метиленовых групп имидазольного кольца.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты при 30°C на спектрометре ЯМР Varian "Mercury-300" (300 и 75 MHz, соответственно) в смеси растворителей $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ (3:1) с применением стандартной импульсной последовательности, в качестве внутреннего стандарта использовался ТМС. Для синглетных, уширенных синглетных, дублетных, триплетных, квадруплетных и мультиплетных сигналов ЯМР использовались сокращения: *c*, *ушс*, *д*, *т*, *к* и *м*. Ход реакций и чистота полученных соединений проверялась методом ТСХ на пластинах "SilufolUV-254", в качестве элюента использовалась смесь ацетон/гексан (2:1). Температуры плавления определялись капиллярным методом и не корректированы. Элементный анализ проводился на приборе "RAPID N Elementar Cube".

Метил (4-хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (2). К смеси 0.01 моля 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина (**1**) и 0.01 моля гидрохлорида метилового эфира глицина в 30 мл ацетона при охлаждении (-5–0°C) прикапывают водный раствор 0.02 моля Na_2CO_3 . Нагревают 2 ч при 50–55°C, приливают холодную воду и фильтруют. Выход 81%, т.пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.07 и 3.11 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.67 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 3.94 и 4.00 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 7.51 и 7.94 (т,т, $J=6.1$, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.5, 35.7, 41.7, 42.0, 51.0, 164.3, 165.1, 168.0, 169.5. Найдено, %: N 28.40. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: N 28.51.

4-(Диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-N,N,N-триметил-1,3,5-триазиниламмоний хлорид (3). К раствору 0.01 моля соединения **2** и 10–15 мл бензола при охлаждении прибавляют 0.015 моля $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ в бензоле. Оставляют при 20°C на ночь. Выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром и хранят в эксикаторе. Выход 84%, т.пл. 138–140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.10 и 3.15 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.41 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.68 и 3.72 (с,с, 3H, OCH_3); 3.96 и 4.03 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 7.68 и 8.02 (т,т, $J=6.1$, 1H, NH). Найдено, %: N 27.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: N 27.57.

Синтез соединений 4a-d

Сначала в ацетоне из 0.01 моля соответствующего S-замещенного триазола и 0.01 моля измельченного KOH получают его калиевую соль, затем при охлаждении по порциям прибавляют соединение 3. Оставляют на ночь, после чего нагревают при 45-50°C до полного выделения триметиламина. Смесь упаривают, обрабатывают водой и фильтруют продукт реакции.

Метил (4-(5-(бензилтио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4a). Выход 95%, т.пл. 155-156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.13, 3.17, 3.22 и 3.24 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.69 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 4.00 и 4.12 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.39 и 4.40 (с,с, 2H, SCH_2); 7.18-7.45 (м, 5H, C_6H_5); 7.60 и 8.13 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.06 и 9.12 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 34.99, 35.03, 35.05, 35.63, 42.0, 42.1, 51.0, 126.6, 126.7, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 137.0, 144.40, 144.42, 159.2, 161.7, 164.7, 165.7, 169.6. Найдено, %: N 27.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 27.98.

Метил 2-((1-(4-(диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)ацетат (4b). Выход 79%, т.пл. 138-139°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.13, 3.17, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.70 и 3.73 (с,с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 4.00 и 4.10 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 4.03 (с, 2H, SCH_2); 7.62 и 8.18 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.06 и 9.13 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 22.0, 28.7, 29.0, 31.3, 32.65, 32.68, 35.54, 35.67, 35.78, 35.80, 42.1, 51.05, 51.20, 51.77, 51.85, 144.7, 159.2, 160.8, 164.7, 165.0, 165.7, 168.1, 169.6. Найдено, %: N 29.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 29.30.

Метил (4-(диметиламино)-6-(5-((2-феноксипропил)тио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4c). Выход 82%, т.пл. 135-137°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.12, 3.18, 3.20 и 3.21 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.52 (т, $J=6.5$, SCH_2); 3.70 (с, 3H, OCH_3); 4.00 и 4.10 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.30 (т, $J=6.5$, OCH_2); 6.85-7.28 (м, 5H, C_6H_5); 7.60 и 8.18 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.08 и 9.15 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 29.0, 29.6, 29.7, 35.5, 35.7, 35.8, 41.9, 42.1, 51.0, 51.1, 66.0, 66.1, 114.1, 114.2, 120.2, 120.3, 128.8, 128.9, 144.57, 144.59, 144.65, 157.8, 157.9, 159.3, 161.5, 164.7, 165.0, 165.7, 165.9, 169.62, 169.65, 169.97. Найдено, %: N 26.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 26.03.

Метил (4-(диметиламино)-6-(5-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)тио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4d). Выход 78%, т.пл. 213-215°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 2.23 и 2.24 (с,с, 3H, OCCCH_3 -изокс.); 2.50 (с, 3H, NCCCH_3 -изокс.); 3.12, 3.15, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.69 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 3.98 и 4.08 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 7.62 и 8.23 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.00 и 9.11 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 9.7, 11.1, 35.54, 35.61, 35.67,

35.79, 41.9, 42.1, 51.0, 51.2, 101.2, 144.8, 145.0, 159.2, 160.1, 161.2, 164.6, 165.7, 165.9, 169.6, 172.5. Найдено, %: N 30.92. $C_{15}H_{19}N_9O_3S$. Вычислено, %: N 31.09.

Этил 2-((4-(диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (5). К смеси 0.01 моля этил 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилата, 0.01 моля соединения **3** в 10 мл ацетона при охлаждении ($-5-0^{\circ}C$) по порциям добавляют сухой КОН. Нагревают 3 ч при температуре $40-45^{\circ}C$, фильтруют, ацетон упаривают, добавляют воду и выпавший осадок отфильтровывают. Выход 89%, т.пл. $270-273^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.27 и 1.28 (т,т, $J=7.0$, 3H, OCH_2CH_3); 2.50 (с, 3H, CH_3 -тиаз.); 3.10, 3.13, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.63(с, 3H, OCH_3); 3.96 и 4.10 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.22 (к, $J=7.0$, 2H, OCH_2CH_3); 7.56 (уш.к, 1H, NH); 11.39 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 24.68. $C_{15}H_{21}N_7O_4S$. Вычислено, %: N 24.80.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)ацетогидразид (6). Смесь 0.01 моля соединения **2** и 10 мл 63% N_2H_4 перемешивают при комнатной температуре два дня. Добавляют 10 мл воды и фильтруют соединение **6**. Выход 90%, т.пл. $185-187^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 3.12 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.82 (д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.18 (ушс, 2H, NH_2); 7.48 (ушс, 1H, NH); 8.80 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 39.81. $C_7H_{12}ClN_7O$. Вычислено, %: N 39.91.

Синтез соединений 7a,b

К смеси 0.01 моля соединения **6** и 10 мл воды по каплям прибавляют 0.01 моля 20% HCl, затем 0.01 моля соответствующего альдегида. Перемешивают при $20^{\circ}C$ 4 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок фильтруют.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-N'-(бензилиден)ацетогидразид (7a). Выход 95%, т.пл. $225-227^{\circ}C$. Спектр 1H ЯМР δ , м.д., Гц: 3.18 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 4.07, 4.19, 4.50 и 4.58 (д,д,д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 7.35-8.03 (м, 5H, C_6H_5); 8.03 и 8.24 (с,с, 1H, $CH=N$); 9.20 (шс, 1H, NH); 11.63 и 11.98 (ушс, 1H, NNH). Найдено, %: N 29.29. $C_{14}H_{16}ClN_7O$. Вычислено, %: N 29.38.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-N'-(4-метоксибензилиден)ацетогидразид (7b). Выход 87%, т.пл. $211-212^{\circ}C$. Спектр 1H ЯМР δ , м.д., Гц: 3.11 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.78 и 3.80 (с,с, 3H, OCH_3); 4.08, 4.18, 4.50 и 4.55 (д,д,д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 6.95-7.96 (м, 4H, C_6H_4); 8.02 и 8.22 (с,с, 1H, $CH=N$); 9.00 (шс, 1H, NH); 11.58 и 11.90 (ушс, 1H, NNH). Найдено, %: N 26.88. $C_{15}H_{18}ClN_7O_2$. Вычислено, %: N 26.95.

***N*-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (8).** К смеси 0.01 *моля* размельченного КОН и безводного диоксана при перемешивании добавляют 0.01 *моля* паратолуолсульфамида (ПТСА), перемешивание продолжают еще 1 ч до полного солеобразования, после чего при охлаждении (0–5°C) по порциям прибавляют 0.01 *моля* цианурхлорида. Перемешивают еще 1 ч, добавляют 0.01 *моля* размельченного КОН и оставляют при комнатной температуре на 4 ч. Удаляют 2/3 части диоксана, приливают 20-30 *мл* воды до растворения осадка, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 78%, т.пл. 200-203 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.44 (с, 3H, CH₃-толил); 7.30-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 11.52 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 17.43. C₁₀H₈Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 17.55.

Синтез соединений 9a,b

К смеси 0.01 *моля* соединения **8** в диоксане при охлаждении прибавляют 0.01 *моля* пиперидина или морфолина, затем по каплям водный раствор 0.02 *моля* КОН. Нагревают 2 ч при температуре 50-60°C, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и вновь отфильтровывают.

***N*-(4-Хлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (9a).** Выход 93%, т.пл. 188-189°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.42-1.75 (м, 6H, (CH₂)₃-пипер.); 2.43 (с, 3H, CH₃-толил); 3.65-3.72 (м, 4H, N(CH₂)₂); 7.25-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 11.67 (ушс, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.9, 23.8, 25.0, 25.1, 44.0, 44.2, 127..5, 128.6, 137.1, 142.7, 162.3, 162.8, 168.9. Найдено, %: N 19.19. C₁₅H₁₈ClN₅O₂S. Вычислено, %: N 19.04.

***N*-(4-Хлор-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (9b).** Выход 92%, т.пл. 242-245°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 (с, 3H, CH₃-толил); 3.53-3.73 (м, 8H, морфолин); 7.27-7.87 (м, 4H, C₆H₄); 11.80 (шс, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.9, 43.4, 43.6, 65.51, 65.54, 127.6, 128.7, 136.8, 142.9, 162.4, 163.2, 169.0. Найдено, %: N 18.86. C₁₄H₁₆ClN₅O₃S. Вычислено, %: N 18.94.

Синтез соединений 10a,b

К смеси 0.01 *моля* размельченного КОН в ДМФА прибавляют 0.01 *моля* соединения **9** и перемешивают 2 ч до полного солеобразования, затем при охлаждении прибавляют 0.01 *моля* диметилсульфата и оставляют на ночь при комнатной температуре. Смесь нагревают 9 ч при температуре 70-80°C, нейтрализуют до pH 7, ДМФА удаляют, приливают 30 *мл* воды и отфильтровывают.

***N*-(4-Хлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (10а).** Выход 92%, т.пл. 105-108°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.44-1.72 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.55 (с, 3H, NCH_3); 3.65-3.72 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.30-7.83 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.9, 23.8, 25.0, 25.1, 32.7, 44.0, 44.2, 127.4, 128.7, 136.8, 143.2, 162.5, 163.3, 168.4. Найдено, %: N 18.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 18.34.

***N*-(4-Хлор-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (10b).** Выход 70%, т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52-3.74 (м, 8H, морфолин); 3.56 (с, 3H, NCH_3); 7.26-7.85 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.9, 32.7, 43.5, 43.7, 65.5, 65.6, 127.5, 128.6, 136.8, 143.0, 162.4, 163.2, 169.0. Найдено, %: N 18.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 18.24.

***N*-(4-Меркапто-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (11а).** К смеси 0.01 моля соединения 10а, 0.015 моля тиомочевины и 20 мл диоксана прибавляют 3 капли HCl и при перемешивании нагревают 3 ч при температуре 60-70°C. Смесь охлаждают, добавляют 0.02 моля NaOH, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 70%, т.пл. 110-111°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.4-1.7 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.45 (с, 3H, CH_3 толил); 3.44-3.70 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -пипер.); 3.50 (с, 3H, NCH_3); 6.83 (ушс, 1H, SH); 7.25- 7.88 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 18.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 18.45.

Синтез соединений 12а-14а

Смесь 0.01 моля соединения 11а, 0.01 моля размельченного КОН и 10 мл ДМФА перемешивают до полного солеобразования, затем при охлаждении прибавляют 0.01 моля алкилгалогенида. Смесь нагревают 3 ч при температуре 70-80°C, ДМФА частично удаляют, приливают 50 мл воды и фильтруют осадок.

***N*-(4-(Метилтио)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (12а).** Выход 68%, т.пл. 118-120°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41-1.72 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.37 (с, 3H, SCH_3); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.56 (с, 3H, NCH_3); 3.57-3.76 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.27-7.80 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.3, 20.9, 24.0, 25.0, 32.5, 43.6, 43.7, 126.9, 128.6, 137.6, 142.6, 161.2, 161.8, 179.7. Найдено, %: N 17.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 17.80.

Метил 2-((4-(*N*,4-диметилфенил)сульфонамидо)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)ацетат (13а). Выход 74%, т.пл. 120-123°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41-1.70 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.54 (с, 3H, NCH_3); 3.67 (с, 3H, OCH_3); 3.65-3.74 (м, 4H,

$N(CH_2)_2$; 3.73 (с, 2H, $SCCH_3$); 7.28-7.81 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.9, 23.9, 24.9, 25.0, 31.7, 32.5, 43.6, 43.8, 51.6, 126.9, 128.7, 137.4, 142.8, 161.0, 161.9, 168.2, 178.1. Найдено, %: N 15.42. $C_{19}H_{25}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: N 15.51.

***N*-(4-((2,4-Диоксопентан-3-ил)тио)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (14a).** Выход 70%, т.пл. 95-98°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.43-1.71 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.24 (с, 3H, $COCH_3$); 2.43 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52 (с, 3H, NCH_3); 3.61-3.69 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.26-7.70 (м, 4H, C_6H_4), 17.33 (с, 0.85H, OH-енол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.9, 23.7, 23.9, 25.0, 25.1, 32.7, 43.6, 43.7, 99.2, 126.8, 128.7, 137.3, 142.7, 161.5, 162.4, 178.5, 196.6. Найдено, %: N 14.77. $C_{21}H_{27}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: N 14.66.

***N*-(4-Гидразинил-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (15).** Смесь 0.01 моля соединения **10a**, 5 мл 68% гидразина и 5 мл диоксана нагревают 5 ч при температуре 80°C, диоксан удаляют, приливают 20 мл воды и осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из 60% водного раствора спирта. Выход 90%, т.пл. 98-100°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (с добавкой CF_3COOD): 1.43-1.71 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.42 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52 (с, 3H, NCH_3); 3.60-3.78 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.30-7.82 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (с добавкой CF_3COOD): 21.0, 24.2, 25.3, 32.8, 43.9, 127.5, 128.8, 137.5, 142.9, 162.7, 163.6, 165.1. Найдено, %: N 25.82. $C_{16}H_{23}N_7O_2S$. Вычислено, %: N 25.98.

***N*-(4-Азидо-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (16).** Смесь 0.01 моля соединения **15**, 0.012 моля NaN_3 и 10 мл диоксана нагревают 3 ч при температуре 100°C, диоксан удаляют, приливают воду и отфильтровывают продукт реакции. Выход 78%, т.пл. 75-77°C. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 2135 (N_3). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., NCH_3); 3.58-3.75 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.30-7.85 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 28.69. $C_{16}H_{20}N_8O_2S$. Вычислено, %: N 28.85.

***N*-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (17).** Выход 78%, густое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.43-1.73 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.28 и 2.59 (с,с, 6H, $(CH_3)_2$ -пираз); 2.42 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.62 (с, 3H, NCH_3); 3.65-3.80 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 5.97 (с, 1H, CH-пираз); 7.25-8.01 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.3, 15.3, 21.0, 24.0, 25.1, 25.2, 32.9, 44.1, 110.0, 127.8, 128.5, 137.1, 142.2, 142.8, 149.6, 162.0, 163.3, 164.3. Найдено, %: N 22.09. $C_{21}H_{27}N_7O_2S$. Вычислено, %: N 22.21.

2-Хлор-4-(гидроксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (19). Смесь 0.01 моля 2-амино-4-хлор-6-диметиламино-симм-триазина, 1.6 г формалина (40%) и 10 мл 5% Na_2CO_3 нагревают 3 ч при 70-75°C, осадок фильтруют и промывают водой. Выход 78%, т.пл. 175°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 3.10 и 3.11 (с,с, 1.8H, $N(CH_3)_2$); 3.12

и 3.16 (с,с, 4.2Н, N(CH₃)₂); 4.72 и 4.73 (д×д, J=6.9 и J =6.5, 0.6Н и 1.4Н, CH₂); 5.02 и 5.07 (т,т, 1Н, OH); 7.63 и 7.90 (т,т, J=6.5, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.7, 35.8, 64.00, 64.1, 164.5, 164.6, 165.0, 165.2, 168.1, 168.3. Найдено, %: N 34.20. C₆H₁₀ClN₅O. Вычислено, %: N 34.39.

2-Хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (20). Смесь 0.01 моля соединения **19**, 15 мл метанола и 0.15 мл серной кислоты нагревают 0.5 ч при 60-70°C, затем при комнатной температуре еще 3 ч. Нейтрализуют 10% раствором Na₂CO₃ до pH й из этанола. Выход 70%, т.пл. 165-166 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.13 и 3.15 (с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.25 (с, 3Н, OCH₃); 4.69 и 4.70 (д×д, J=6.7, 2Н, CH₂); 7.94 и 8.27 (ушт, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.65, 35.67, 54.8, 72.0, 165.5, 165.6, 165.8. Найдено, %: N 32.30. C₇H₁₂ClN₅O. Вычислено, %: N 32.18.

4-(Метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-тиол (21). Смесь 0.01 моля соединения **20**, 0.015 моля тиомочевины, 3 капли HCl и 20 мл диоксана нагревают 3 ч. Диоксан отгоняют, добавляют воду, затем 0.02 моля NaOH и нагревают 2 ч. Соль растворяется, раствор отфильтровывают от мути, нейтрализуют HCl до pH 7 и отфильтровывают. Выход 60%, т.пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.16 и 3.17 (с,с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.27 (с, 3Н, OCH₃); 4.71 и 4.72 (д×д, J=6.7, 2Н, CH₂); 7.88 и 8.25 (ушт, 1Н, NH); 10.22 (ушс, 1Н, SH(NH)). Найдено, %: N 32.40. C₇H₁₃N₅OS. Вычислено, %: N 32.53.

2-Гидразинил-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (22). Смесь 0.01 моля соединения **20** и 15 мл 60% гидразин-гидрата перемешивают 6 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Добавляют 30 мл воды и фильтруют. Выход 80%, т.пл. 130-132°C. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.08 (с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.12 (с, 3Н, OCH₃); 3.60-4.40 (ошс, 2Н, NH₂); 4.73 (д, 2Н, J=6.7, CH₂); 6.90-7.55 (ошс, 2Н, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.4, 54.4, 72.1, 165.0, 165.4, 167.6. Найдено, %: N 45.81. C₇H₁₅N₇O. Вычислено, %: N 45.98.

2-Азидо-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (23). К смеси 0.01 моля соединения **22**, 0.025 моля NaNO₂ и 15 мл воды при охлаждении (-5-0°C) прикапывают 0.025 моля уксусной кислоты, затем перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Фильтруют и промывают водой. Выход 82%, т.пл. 134-135°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2134 (N₃). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.12 и 3.15 (с,с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.12 (с, 3Н, OCH₃); 4.70 и 4.71 (д,д, J=6.8, 2Н, CH₂); 7.68 и 7.93 (ушт, J=6.8, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.45, 35.49, 35.52, 35.56, 54.7, 72.0, 165.1, 166.3, 167.7. Найдено, %: N 49.82. C₇H₁₂N₈O. Вычислено, %: N 49.97.

2-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-(этоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (24). Смесь 0.01 моля соединения **22**, 10 мл пентандиона в 20 мл этанола кипятят 5 ч. Растворитель отгоняют, оста-

ток обрабатывают водой и фильтруют продукт реакции. Перекристаллизовывают из бензола. Выход 74%, т.пл. 130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.18 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.23 (с, 3H, 5- CH_3 -пираз.); 2.63 (с, 3H, 3- CH_3 -пираз.); 3.22 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.53 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.70 и 4.71 (д,д, $J=6.8$, 2H, CH_2); 5.94 (с, 1H, CH -пираз.); 7.60 и 8.23 (ушт, 1H, NH).

2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (25). По аналогии с **24**, заменяя этанол на метанол. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.24 (с, 3H, 5- CH_3 -пираз.); 2.65 (с, 3H, 3- CH_3 -пираз.); 3.22 и 3.23 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.25 (с, 3H, OCH_3); 4.75 и 4.79 (д,д, $J=6.7$, 2H, CH_2); 5.95 (с, 1H, CH -пираз.); 7.65 и 8.27 (ушт, $J=6.7$, 1H, NH). Найдено, %: N 35.50. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: N 35.35.

N-(4-(Диметиламино)-6-(гидроксиметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N'-(фуран-2-ил)формимидамид (26). К 0.01 моля соединения **22** в 10 мл воды прибавляют эквимолярное количество 36% HCl. Полученный раствор фильтруют от мути и порциям прикапывают 0.01 моля фурфурола, оставляют при комнатной температуре на ночь и отфильтровывают. Выход 60%, т.разл. 245°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.18 и 3.22 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 (д, 2H, $J=6.2$, CH_2); 6.56 (д,д, $J_1=3.4$, $J_2=1.7$, 1H, CH -фуран); 7.48 (д, $J_1=3.4$, CH -фуран); 7.67 (д, $J_2=1.7$, CH -фуран); 8.22 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 9.56 (т, $J=6.2$, NH); 12.00 (ошс, 1H, OH); 12.59 (ушс, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 36.4, 36.5, 63.9, 112.1, 113.0, 137.2, 144.5, 149.2, 153.2, 154.3, 161.5.

N-(4-(Диметиламино)-6-(метоксиметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N'-(фуран-2-ил)формимидамид (27). По аналогии с **26** синтез проводят в 10 мл диоксана и 0.01 моля CH_3COOH . Выход 98%, т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 3.16 и 3.20 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.84 (д, 2H, $J=6.2$, CH_2); 6.55 (д,д, $J_1=3.4$, $J_2=1.7$, 1H, CH -фуран); 7.48 (д, $J_1=3.4$, CH -фуран); 7.65 (д, $J_2=1.7$, CH -фуран); 8.24 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 9.48 (т, $J=6.2$, NH); 12.44 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 33.51. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: N 33.66.

Синтез соединений 28a-с

К 10 мл этан-1,2-диамина при охлаждении (-5–0°C) порциями добавляют 0.01 моля 2,4-бис-диаминозамещенного 1,3,5-триазина. Смесь перемешивают при 125°C в течение 4 ч, затем этан-1,2-диамин упаривают при низком давлении. Остаток обрабатывают минимальным количеством холодной воды и отфильтровывают.

N^1 -(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин (28a). Выход 65%, т.пл. 136-140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.82 и 3.26 (м,м, 4H, CH_2CH_2); 3.07 (ушс, 12H, $2 \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.75 (ушс, 2H, NH_2).

); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 43.71. C₉H₁₉N₇. Вычислено, %: N 43.52.

N¹-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин(28b).

Выход 72%, т.пл. 154-156°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.82 и 3.28 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 3.73 (ушс, 2H, NH₂); 6.42 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 31.85. C₁₃H₂₃N₇O₂. Вычислено, %: N 31.69.

N¹-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин

(28с). Выход 68%, т.пл. 110-112°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.45-1.60 и 1.63-1.80 (м,м, 16H, N(CH₂)₈); 2.85 и 3.30 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.57-3.70 (м, 10H, NH₂ и N(CH₂)₄); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 29.22. C₁₇H₃₁N₇. Вычислено, %: N 29.40.

Синтез соединений 29а-с

К раствору 0.015 моля роданида калия и 0.015 моля HCl в 15 мл этанола при нагревании порциями добавляют 0.01 моля соединения **28**, затем нагревание продолжают в течение 2 ч. Соль отфильтровывают, этанол упаривают из фильтрата, остаток обрабатывают минимальным количеством воды и отфильтровывают.

1-(2-((4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29а). Выход 74%, т.пл. 160-162°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.99 и 3.52 (т,т, J=5.7, NCH₂CH₂N); 3.07 (с, 12H, 2×N(CH₃)₂); 6.44 и 7.77 (ушт, J=5.7, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 35.35, 37.75, 39.14, 164.79, 165.20. Найдено, %: N 39.58. C₁₀H₂₀N₈S. Вычислено, %: N 39.40.

1-(2-((4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29b). Выход 77%, т.пл. 168-169°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.95 и 3.50 (т,т, J=5.7, NCH₂CH₂N); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 6.40 (т, J=5.0, 1H, NH); 7.80 (ушс, 3H, NH и NH₂). Найдено, %: N 30.59. C₁₄H₂₄N₈O₂S. Вычислено, %: N 30.41.

1-(2-((4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29с). Выход 89%, т.пл. 115-117°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.45-1.57 и 1.63-1.80 (м,м, 16H, N(CH₂)₈); 2.98 и 3.50 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.63 (т, J=8.1, 8H, N(CH₂)₄); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH); 7.80 (ушс, 3H, NH и NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.40, 26.63, 27.38, 27.83, 37.92, 39.27, 45.83, 164.15, 165.55. Найдено, %: N 28.71. C₁₈H₂₄N₈S. Вычислено, %: N 28.54.

Синтез соединений 30,31а-с

Смесь 0.01 моля соединения **29**, 0.01 моля этил-2-хлор-3-оксобутаноата (или 3-хлорпентан-2,4-диола), 0.01 моля K₂CO₃ и 20 мл

этанола нагревают при 70–80°C в течение 5 ч. Этанол выпаривают, осадок обрабатывают водой и отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из этанола или его 50% водного раствора.

Этил 2-((2-((4,6-бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30a). Выход 75%, т.пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.30 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.42 (с, 3H, CH_3); 3.07 (ушс, 12H, $2\times\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.38 и 3.52 (м,м, $J_1=5.8$, $J_2=5.0$, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.18 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6.23 и 8.08 (т,т, $J=5.0$, 2H, $2\times\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.08, 16.92, 35.32, 39.02, 44.79, 58.91, 159.04, 161.34, 164.95, 165.37, 169.71. Найдено, %: N 28.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 28.40.

Этил 2-((2-((4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30b). Выход 70%, т.пл. 96–98°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.33 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.40 (с, 3H, CH_3); 3.38 и 3.52 (м,м, $J_1=5.8$, $J_2=5.0$, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.60–3.86 (м, 16H, $2\times\text{морфол.}$); 4.20 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.40 и 8.20 (ушт, $J=5.0$, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 23.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 23.41.

Этил 2-((2-((4,6-ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30с). Выход 88%, тп 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.30 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.50–1.62 и 1.67–1.82 (м,м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{-азеп.}$); 2.40 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.80 (м, 12H, CH_2CH_2 и $\text{N}(\text{CH}_2)_4$); 4.18 (к, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.40 и 8.20 (ушт, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 22.18. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 22.29.

1-(2-((2-((4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31a). Выход 78%, т.пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 (с, 3H, COCH_3); 2.44 (с, 3H, CCCH_3); 3.07–3.22 (ушс, 12H, $2\times\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.43–3.70 (м, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 8.33 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 30.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{OS}$. Вычислено, %: N 30.74.

1-(2-((2-((4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31b). Выход 75%, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.25 (с, 3H, COCH_3); 2.42 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.70 (м, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.60–3.85 (м, 16H, $2\times\text{морфол.}$); 7.70 и 8.15 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 25.16. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 24.98.

1-(2-((2-((4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31с). Выход 91%, т.пл. 78–79°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.50–1.62 и 1.64–1.85 (м,м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{-азеп.}$); 2.30 (с, 3H, COCH_3); 2.40 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.80 (м, 12H, CH_2CH_2 и $\text{N}(\text{CH}_2)_4$); 7.75 и 8.30 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 23.88. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{OS}$. Вычислено, %: N 23.71.

Синтез соединений 32а-с

К суспензии 0.01 моля соединения **28** в 10 мл бензола при перемешивании по каплям добавляют 0.015 моля триэтиламина, затем 0.015 моля CS₂. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем нагревают при 50-60°C в течение 3 ч, отфильтровывают и осадок промывают водой.

1-(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32a). Выход 75%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.10-3.24 (ушс, 12H, 2×N(CH₃)₂); 3.50 и 4.22 (м,м, 4H, NCH₂CH₂N); 8.85 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 36.80. C₁₀H₁₇N₇S. Вычислено, %: N 36.67.

1-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32b). Выход 60%, т.пл. 230-232°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.52 и 4.20 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.59-3.82 (м, 16H, 2×морфол.); 8.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 40.32, 43.24, 47.44, 65.89, 162.86, 164.36, 179.64. Найдено, %: N 27.74. C₁₄H₂₁N₇O₂S. Вычислено, %: N 27.90.

1-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32с). Выход 62%, т.пл. 245-246°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.50-1.58 и 1.70-1.80 (м,м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 3.52 и 4.21 (т,т, J=8.8, 4H, CH₂CH₂); 3.67 и 3.73 (т,т, J=6.0, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 8.74 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.31, 26.49, 27.09, 27.60, 40.28, 46.03, 46.16, 47.60, 162.64, 164.17, 179.88. Найдено, %: N 26.28. C₁₈H₂₉N₇S. Вычислено, %: N 26.11.

Синтез соединений 33а-с

Смесь 0.01 моля соединения **32** и 10 мл уксусного ангидрида нагревают при 140°C в течение 5 ч. Ангидрид удаляют, а остаток промывают водой. Добавляют несколько капель NH₄OH и осадок отфильтровывают.

1-(3-(Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он (33a). Выход 86%, т.пл. 140-142°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.45 и 2.77 (с,с, 3H, COCH₃); 3.13-3.14 (ушс, 12H, 2×NCH₃)₂); 3.71-4.16 (м, 4H, CH₂CH₂). Найдено, %: N 31.80. C₁₂H₁₉N₇OS. Вычислено, %: N 31.69.

1-(3-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он(33b). Выход 96%, т.пл. 203-205°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.40 и 2.75 (с,с, 3H, COCH₃); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 3.70-4.20 (м, 4H, NCH₂CH₂N). Найдено, %: N 25.11. C₁₆H₂₃N₇O₃S. Вычислено, %: N 24.92.

1-(3-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он(33с). Выход 87%, т.пл. 134-136°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.48-1.60 и 1.70-1.80 (м,м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 2.40 и 2.72

(с,с, 3H, COCH₃); 3.65 и 3.71 (т,т, J=6.0, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 3.72-4.18 (м, 4H, NCH₂CH₂N). Найдено, %: N 25.11. C₁₆H₂₃N₇O₃S. Вычислено, %: N 24.92.

Синтез соединений 34а-с

К смеси соединения **32** (0.01 моля) в 10 мл толуола при охлаждении по каплям добавляют смесь фенилизоцианата (0.01 моля) и каталитического количества пиридина. Смесь кипятят 2 ч, затем бензол упаривают, осадок обрабатывают гексаном и отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из этанола или его 50% водного раствора.

3-(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34а). Выход 80%, т.пл. 197-199°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.16 (с, 12H, 2×NCH₃)₂); 4.10-4.20 (м, 4H, CH₂CH₂); 7.03-7.55 (м, 5H, C₆H₅); 12.68 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 29.12. C₁₇H₂₂N₈OS. Вычислено, %: N 28.99.

3-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34b). Выход 84%, т.пл. 213-214°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.58-3.90 (м, 16H, 2×морфол.); 4.18 (с, 4H, CH₂CH₂); 7.00-7.57 (м, 5H, C₆H₅); 12.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 43.25, 43.29, 43.34, 43.40, 43.46, 44.07, 65.80, 119.05, 123.01, 128.27, 137.37, 149.43, 163.18, 164.25, 175.89. Найдено, %: N 23.99. C₂₁H₂₆N₈O₃S. Вычислено, %: N 23.81.

3-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34с). Выход 88%, т.пл. 172-173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γ_у: 1.51-1.61 и 1.72-1.82 (м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 3.70 и 3.73 (т,т, J=5.9, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 4.12-4.20 (м, 4H, CH₂CH₂); 7.03-7.55 (м, 5H, C₆H₅); 12.72 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.28, 26.33, 26.89, 27.56, 43.33, 44.13, 46.18, 119.05, 122.88, 128.22, 137.50, 149.60, 162.87, 164.09, 175.88. Найдено, %: N 22.49. C₂₅H₃₄N₈OS. Вычислено, %: N 22.65.

1,3,5-ՏՐԻԱԶԻՆԻ ՀԱՐՔՈՒՄ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ, Վ. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ, Է. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ և Ժ. Ա. ԱԶԱՐՅԱՆ

Մեթիլ (4-քլոր-6-(գիմեթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)գլիցինատի, N-(4,6-գիքլոր-1,3,5-տրիազին-2-իլ)-4-մեթիլֆենիլսուլֆոնամիդի, 2-ամինո-4-գիմեթիլամինո -6-քլոր-1,3,5-տրիազինի և N1-(4,6-բիս(գիմեթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)էթան-1,2-դիամինի հիման վրա իրականացվել է 1,3,5-տրիազինի նոր ածանցյալների նպատակային սինթեզ: Սինթեզված միացությունները հետաքրքրություն են ներկայացնում և՛ նոր պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների որոնման, և՛ որպես նոր տեղակալված 1,3,5-տրիազինային ածանցյալների սինթեզի ելանյութեր:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES IN THE SERIES OF 1,3,5-TRIAZINE

A. P. YENGOYAN^{a,b*}, V. A. PIVAZYAN^a, E. A. KAZARYAN^a and Zh. A. AZARYAN^b

^aNational Agrarian University of Armenia

74 Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

^bRussian-Armenian University

123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

*E-mail: ayengoyan@mail.ru

Based on methyl (4-chloro-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)glycinate, N-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylphenylsulfonamide, 2-amino-4-dimethylamino-6-chloro-1,3,5-triazine and *N*¹-(4,6-bis (dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)ethane-1,2-diamine, a targeted synthesis of new 1,3,5-triazine derivatives was carried out. The synthesized compounds are of interest both in terms of searching for new potentially biologically active compounds and as starting materials for the synthesis of new substituted 1,3,5-triazine derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2019.
- [2] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html.
- [3] *El-Samahy F.A., Elsedik M., Aysha T., El-Bendary M.A* // Int. J. Pharm. Tech. Res., 2016, v. 9(6), p. 436.
- [4] *Cholera A.Y., Ladva K.D.* // Der Pharma Chemica, 2018, v. 10(4), p. 57.
- [5] *Al-Zaydi Kh.M., Khalil H.H., El-Faham A., Khattab Sh.N.* // Chem.Central J., 2017, v. 11, p. 39.
- [6] *Al-Rasheed H.H., AlAlshaikh M., Khaled J.M., Alharbi N.S., El-Faham A.* // J. Chemistry, Volume 2016, Article ID 3464758, 9 pages
- [7] *Patel D.H., Chikhalia K.H., Shah N.K., Patel D.P., Kaswala P.B., Buha V.M.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2010, v. 25(1), p. 121.
- [8] *Murhekar M.M., Padghan P.D., Mhaske S.S., Khadsan R.E.* // Der Pharm. Chem., 2011, v. 3(6), p. 243.
- [9] *Zhou Ch., Min J., Liu Zh., Young A., Deshazer H., Gao T., Chang Y.-T., Kallenbach N.R.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, p. 1308.
- [10] *Sharma A., Ghabbour H., KhanSh.T., Torre B.G., Albericio F., El-Faham* // J. Mol. Struct. 2017, p. 244.
- [11] *Jana S., Das A.* // Asian J. Chem., 2013, v. 25(1), p. 186.
- [12] *Patel D., Patel R., Kumari P., Patel N.* // Heterocycl. Commun., 2011, v. 17(1-2), p. 33.
- [13] *Ratha A., ThakorM.K.* // Acta Chim. Pharm. Indica, 2015, v. 5(2), p. 60.
- [14] *Srinivas K., Srinivas U., Rao V.J., Bhanuprakash K., Kishore K.H., Murty U.* // Biorg. Med. Chem. Lett., 2005, v. 15(4), p. 1121.
- [15] *McKay G.A., Reddy R., Arhin F., Belley A., Lehoux D., Moeck G.* // Biorg. Med. Chem. Lett., 2006, v. 16(5), p. 1286.
- [16] *Vembu S., Pazhamalai S., Gopalakrishnan M.* // Biorg. Med. Chem., 2015, v. 23(15), p. 4561.
- [17] *Shanmugam M., Narayanan K., Chidambaranathan V., Kabilan S.* // Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc., 2013, v. 105, p. 383.
- [18] *Sunduru N., Gupta L., Chaturvedi V., Dwivedi R., Sinha S., Chauhan P.M.S.* // J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 3335.

- [19] Avupati V.R., Yejella R.P., Parala V.R., Killari K.N., Papasani V.M.R., Cheepurupalli P. // *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, v. 23(21), p. 5968.
- [20] Shabadi C.V., Shelar B.A., Shelar A.R. // *Indian J. Chem.*, 1999, v. 38B, p. 508.
- [21] Barakat A., El-Senduny F.F., Almarhoon Z., Al-Rasheed H.H., Badria F.A., Al-Majid A.M., Ghabbour H.A., El-Faham A. // *J. Chem. Volume 2019*, Article ID 9403908, 10 pages.
- [22] Melman D., Le Tourneau G., Hays N.J., Melman A.M. // *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, v. 20 (2), p. 458.
- [23] Krecmerová M., Holý A., Piskala A., Masojídková M., Andrei G., Naesens L., Neyts J., Balzarini J., De Clercq E., Snoeck R. // *J. Med. Chem.*, 2007, v. 50(5), p. 1069.
- [24] Wen-li Gao, Jing-xiu Li // *Biomed.Res.* 2017, v. 28(2), p. 811.
- [25] Qingmin Wang, Gang Liu, Ruilian Shao, Runqiu Huang // *Heteroatom Chem.*, 2003, v. 14(6), p. 542.
- [26] Pandey V.K., Tusi Z., Tandon M. // *Indian J. Chem.*, 2003, v. 42B, p. 2583.
- [27] Sarmah K.N., Sarmah N.K., Kurmi K.B., Patel T.V. // *Advan. App. Sci. Res.*, 2012, v. 3(3), p. 1459.
- [28] Dongre R.P., Rathod Sh.D. // *Der Chemica Sinica*, 2016, v. 7(4), p. 36.
- [29] Ghaib A., Munager S., Vuritu P., Lafont O. // *II Farmaco*, 2002, v. 57(2), p. 109.
- [30] Kumar R., Gupta L., Pal P., Khan Sh., Singh N., Katiyar S.B., Meena S., Sarkar J., Sinha S., Kanaujiya J.K., Lochab S., Trivedi A.K., Chauhan, P.M.S. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, v. 45(6), p. 2265.
- [31] Brzozowski Z., Saczewski F., Gdaniec M. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, v. 35 (12), p. 1053.
- [32] Arya K., Dandia A. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 17, p. 3298.
- [33] Mingfang Z., Chenghui X., Jianwei M., Yan S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 15, p. 1815.
- [34] Saczewski F., Bulakowska A. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, v. 41, p. 611.
- [35] Zhixu Zhou, Yalu Zhang, Ning Yan, Yude Wang, Tiemin Sun // *Med. Chem.*, 2015, v. 5(8), p. 345.
- [36] Makowska A., Saczewski F., Bednarski P.J., Saczewski J., Balewski L. // *Molecules*, 2018, v. 23(7), p. 1616.
- [37] Guo Fan Jin, Hyun Seung Ban, Nakamura H., Jong-Dae Lee // *Molecules*, 2018, v. 23, p. 2194.
- [38] Makowska A., Saczewski F., Bednarski P.J., Saczewski J., Balewski L. // *Molecules*, 2018, v. 23(7), p. 1616.
- [39] Balaha M.F., El-Hamamsy M.H., Sh.El-Din N.A., El-Mahdy N.A. // *J. App. Pharm. Sci.*, 2016, v. 6(4), p. 28.
- [40] Maeda M., Ligo M., Tsuda H., Fujita H., Yonemura Y., Nakagawa K. // *Anticancer Drug Des.*, 2000, v. 15(3), p. 217.
- [41] Menicagli R., Samaritani S., Signore G., Vaglini F., Dalla V.L. // *J. Med. Chem.*, 2004, v. 47(19), p. 4649.
- [42] Beibei Liu, Tiemin Sun, Zhixu Zhou, Lei Du // *Med.Chem.*, 2015, v.5, p. 131.
- [43] Sakakibara N., Balboni G., Congiu C., Onnis V., Demizu Y., Misawa T., Kurihara M., Kato Y., Maruyama T., Toyama M., Okamoto M., Baba M. // *Antivir. Chem. Chemother.*, 2015, v. 24(2), p. 62.
- [44] Yuan-Zhen Xiong, Fen-Er Chen, Balzarini J., De Clercq E. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, v. 43, p. 1230.
- [45] Klenke B., Stewart M., Barrett M.P., Brun R., Gilbert I.H. // *Drugs J. Med. Chem.*, 2001, v. 44, p. 3440.
- [46] Mhairi L.S., Vanessa Y., Reto B., Michael P.B. // *J. Med. Chem.*, 2005, v. 48(17), p. 5570.
- [47] Jensen N.P., Ager A.L., Bliss R.A., Canfield C.J., Kotecka B.M., Rieckmann K.H., Terpinski J., Jacobus D.P. // *J. Med. Chem.*, 2001, v.44(23), p. 3925.

- [48] Raja S.K., Ashok K., Srivastava K., Puri S.K., Chauhan M.S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 18, p. 6530.
- [49] Sunduru N., Sharma M., Srivastava K., Rajakumar S., Puri S., Saxena J. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v. 17(17), p. 6451.
- [50] Agarwal A., Srivastava K., Puri S., Chauhan P.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, v. 15(3), p. 531.
- [51] Михайличенко С.Н., Чеснюк А.А., Конюшкин Л.Д., Фирганг С.И., Котляров Н.С., Заплишний В.Н. // Патент Российской Федерации, 2189983, 2002.
- [52] Muller P.R., Dominique S., Christian M., Guillaume P. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, v. 43, p. 816.
- [53] KhattabSh.N., Khalil H.H., Bekhit A.A., Abd El-Rahman M.M., El-Faham A., Albericio F. // *Molecules*, 2015, v. 20(9), p. 15976.
- [54] Henke B.R., Consler Th.G., Ning G., Hale R.L., Hohman D.R., Jones S.A., Lu A.T., Moore L.B., Moore J.T., Orband-Miller L.A.R., Robinett G., Shearin J., Spearing P.K., Stewart E.L., Turnbull Ph.S., Weaver S.L., Williams Sh.P.G., Wisely B., Lambert M.H. // *J. Med. Chem.*, 2002, v. 45(25), p. 5492.
- [55] Ma X., Poon T-Y., Wong P.T.H., Chui W-K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, v. 19 (19), p. 5644.
- [56] Довлатян В.В., Элиазян К.А. // *Хим. ж. Армении*, 1971, т. 24(4), с. 354.
- [57] Shaw J.T. // *J. Org. Chem.*, 1962, v. 27, p. 3890.
- [58] Oudir S., Rigo A.B., Henichart J-P., Gautret Ph. // *Synthesis*, 2006, v. 17, p. 2845.
- [59] Shie J.J., Fang J.M. // *J. Org. Chem.*, 2007, v. 72, p. 3141.
- [60] Kotha S., Kashinath D., Lopus M., Panda D. // *Indian J. Chem.*, 2009, v. 48B, p. 1766.
- [61] Qingmin Wang, Gang Liu, Ruilian Shao, Runqiu Huang // *Heteroatom Chem.*, 2003, v. 14(6), p. 542.
- [62] Jain Sh., Bhambi D., Sharma R., Talesara G.L. // *Indian J. Pharm. Sci.*, 2007, v. 69(1), 28.
- [63] Yadav L.D.S., Rai V.K. // *Lett. Org. Chem.*, 2007, v. 4, p. 47.
- [64] Wedad M., Al-Adiwish. M.I.M., Tahir A., Ibrahim N., Yaacob W.A. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, v. 64, p. 464.
- [65] Dovlatyan V.V., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. // *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, 44, №8, p. 991.
- [66] Dovlatyan V.V., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2010, v. 46(8), p. 966.
- [67] Довлатян В.В. // *ХГС*, 1996, т. 32(4), с. 435.
- [68] Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V. Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // *Heteroatom Chem.*, 2009, v. 20(7), p. 405.
- [69] Енгоян А.П., Мамян С.С., Гомкян Т.А., Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.А. // *ХГС*, 2005, т. 41(8), с. 1236.
- [70] Afonso C.A.M., Lourenco N.M.T. // *Molecules*, 2006, v. 11(1), p. 81.
- [71] Сергеев Н.М. *Спектроскопия ЯМР (для химиков-органиков)*, М., Изд. МГУ, 1981, с. 100.

**РЕАКЦИЙ (E)- (3-АРИЛ-3-ОКСОПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)ТРИФЕНИЛФОСФОНІЙБРОМИДОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ
ТИОМОЧЕВИНЫ**

**Р. Дж. ХАЧИКЯН, З. Г. ОВАКИМЯН, Э. О. КАРАМЯН,
А. А. БАЛЯН и Г. А. ПАНОСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения 0014, Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: khachikyanraya@gmail.com

Показано, что незамещенная и замещенные тиомочевины с арилкетовинилфосфониевыми солями в одинаковых условиях реагируют как S-нуклеофилы, в отличие от арилкетовинил-пиридиниевых аналогов. Предложена альтернативная схема протекающих реакций, включающая первоначальную атаку нуклеофила по карбонильной группе.

Библ. ссылок 11.

В продолжение исследований реакций галогенидов β-ароилвинилтрифенилфосфония с бинуклеофилами, а также с целью синтеза гетероциклических соединений на их основе в представленной работе изучено взаимодействие β-ароилвинилтрифенил-фосфонийбромидов с тиомочевинами.

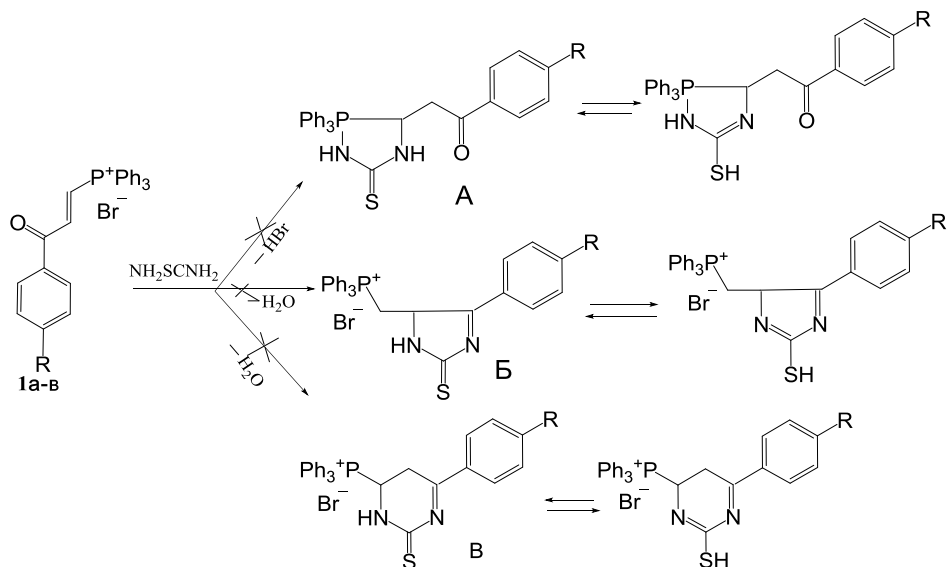
Из литературных данных известно, что в апротонных полярных и неполярных растворителях (толуол, ДМФА, ацетонитрил) тиомочевина, как правило, взаимодействует с такими непердельными соединениями как N-нуклеофил [1-4].

Действительно, недавно нами было показано, что тиомочевина и ее N,N'-дифенил-производное с E-(3-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)пиридинийбромидом в растворе ацетонитрила, либо толуола реагируют как N-нуклеофилы, приводя, вследствие дальнейшей трансформации, соответственно к Z-4-арил-2-[(β-аролвинил)сульфанил]-пиримидинам и 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромидам [5].

Учитывая наличие в структуре солей **1a-в** трех активных реакционных центров и приведенные выше литературные данные нами рас-

смагивались следующие вероятные схемы превращений под действием тиомочевины. (схема 1):

Схема 1



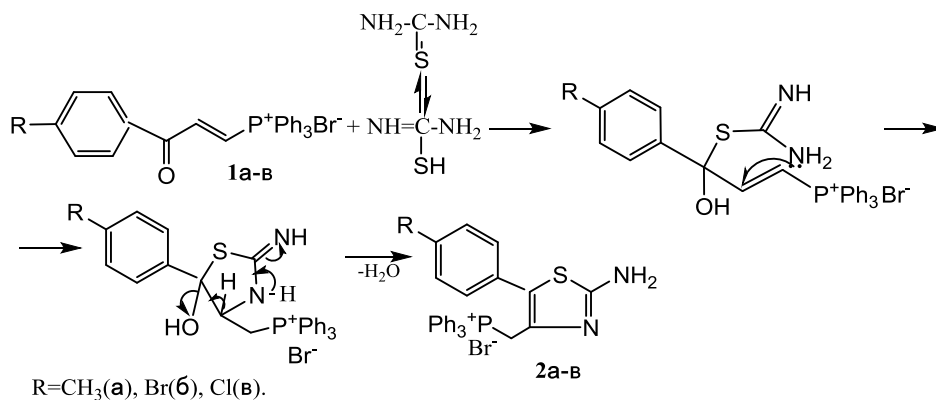
- 1) Нуклеофильная атака аминной группы тиомочевины по α -положению двойной связи исходных солей **1a-b** с последующей циклизацией в производные фосфорсодержащих тиогидантоинов (путь А).
- 2) Атака аминной группы тиомочевины по карбонильному атому углерода с последующей циклизацией в производные тиогидантоина с атомом фосфора в боковой цепи (путь Б).
- 3) Атака аминной группы тиомочевины по α -расположенному углеродному атому с последующей конденсацией за сч.т второй аминогруппы и образованием производных дигидротиопиримидинов (путь В).

Однако, как оказалось, взаимодействие тиомочевины с фосфониевыми солями **1a-b** протекает иначе и приводит к образованию [2-амино-5-арилтиазол(1,3)-4-илметил]три-фенилфосфонийбромидов **2a-b** [6].

Работы ряда авторов посвящены изучению взаимодействия кетовинилфосфониевых солей с нуклеофильными реагентами. Авторами работ [7-9] было отмечено, что атака нуклеофила происходит по β -углеродному, по отношению к фосфору, атому в противоположность реакциям с β -хлорвинилкетонами и β -ацилвиниламмониевыми солями. Такое различие в поведении сходно построенных соединений, по мнению авторов, связано с наличием у атома фосфора вакантных d-орбиталей, стабилизирующих промежуточно образующиеся илиды за

счет существования мезомерной иленовой формы. Установлено также, что аналогично, т. е. с β -атакой, взаимодействуют также тиомочевина и тиацетамид. С другой стороны известно, что в кетовинилфосфониевых солях этиленовая связь значительно дезактивирована из-за сильного $-I$ эффекта трифенил-фосфониевой группировки, и соль **1** практически не вступает в реакции электрофильного присоединения по этиленовой связи, в частности с галогенами, даже в достаточно жестких условиях [10]. На основании приведенных данных мы пришли к выводу, что предположение авторов в пользу возможности вступления в реакцию нуклеофила с первоначальной атакой по β -углеродному атому двойной связи отмеченных солей, обусловленной наличием у атома фосфора вакантных d-орбиталей, не может служить единственным аргументом. В качестве возможной альтернативы образования продуктов **2a-в** теоретически не исключено протекание реакции с первоначальной атакой нуклеофила по карбонильному атому углерода.

Схема 2



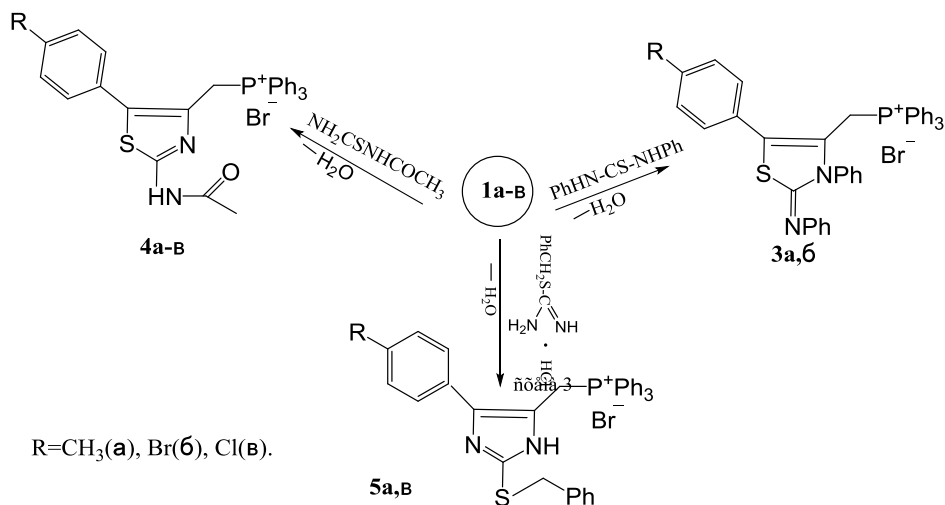
Как следует из предложенной схемы, по-видимому, тиомочевина изомеризуется в изотиомочевину с последующей атакой атома серы по карбонильному углеродному атому. Далее осуществляется присоединение по Кневенагелю и внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминной группы по β -углеродному атому двойной связи, сопровождающееся прототропной изомеризацией и дегидратацией с образованием соединений **2a-в**. (схема 2)

В продолжение этих исследований изучены также реакции с замещенными тиомочевинами. Полученные соединения могут представлять не только самостоятельный интерес для биологических исследований, но и стать оригинальными исходными веществами для структурных модификаций, приводящих к новым биоактивным соединениям.

Осуществлены реакции солей **1a-в** с N,N'-дифенил-, N-ацилтиомочевинами, а также с S-бензилизотиомочевинной. Приведенная

выше схема в полной мере может относиться и к замещенным тиомочевинам (схема 3).

Схема 3



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты при 303 К на приборе "Mercury-300" Varian с рабочими частотами 300.08,75.46 и 121.75 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены относительно ТМС (^1H и ^{13}C) и H_3PO_4 (^{31}P). Температуры плавления определяли на нагревательном столике "Boetius". Элементный анализ выполняли методом Дюма-Прегля для N и титрованием для Br.

Соединения **1a-в** получены по методике [11].

Общая методика получения соединений 2a-в, 3a,b, 4a-в. Смесь 0.0015 моля солей **1a-в** и 0.1 г, 0.18 г, 0.34 г (0.0015 моля) соответственно тиомочевины, дифенилтиомочевины и ацилтиомочевины кипятили 7-8 ч в 10 мл ацетонитрила или толуола. Ацетонитрильный (толуольный) фильтрат пересаждали диэтиловым эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали в вакууме. Для очистки продукт реакции обрабатывали безводным ацетоном. Не растворившийся в ацетоне осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали в вакууме.

Общая методика получения соединений 5a,в. Смесь 0.0015 моля солей **1a,в** и 0.3 г (0.0015 моля) S-бензилизотиомочевины кипятили 7-8 ч в 10 мл ацетонитрила. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетонитрилом и высушивали в вакууме.

[2-Амино-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфоний-бромид(2a). Выход, 80.5 %, т.пл. 230-231 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 / CCl_4 , 1:3), δ , м.д., Гц: 2.26 (с, 3H, CH_3), 5.12 (д, 2H, CH_2 , $J=13.2$), 6.90-

6.95 (м, 2H, C₆H₄), 7.00-7.05 (м, 2H, C₆H₄), 7.23 (ш, 2H, NH₂), 7.60-7.76 (м, 12H, PPh₃), 7.86-7.93 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 26.10. Найдено, %: N 5.18; Br 14.71. C₂₉H₂₆BrN₂PS. Вычислено, %: N 5.14; Br 14.65.

[2-Амино-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(2б). Выход, 88.9%, т.пл. 238-239⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.}, Гц: 5.18 (уш. д, 2H, CH₂, J=13.5), 7.00-7.05 (м, 2H, C₆H₄), 7.25 (ш, 2H, NH₂), 7.37-7.42 (м, 2H, C₆H₄), 7.62-7.75 (м, 12H, PPh₃), 7.85-7.92 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄, 1:3), δ_{м.д.} 22.0 (д, CH₂, J=50), 104.0 (д, J= 10.8), 117.2 (д, 3C, J=84.9), 121.9, 130.2 (д, 6C, J=12.6), 130.3 (2C), 131.3 (2C), 133.8 (д, 6C, J=10.0), 135.2 (д, 3C, J=2.9), 167.4(д, J_{P,C}=2.0). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 26.09. Найдено, %: N 4.54; Br 13.13. C₂₈H₂₃Br₂N₂PS. Вычислено, %: N 4.59; Br 13.11.

[2-Амино-5-п-хлорбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(2в). Выход, 93%, т.пл. 233-234⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 5.48 (д, 2H, CH₂, J=13.3), 7.18-7.27 (м, 4H, C₆H₄), 7.63-7.77 (м, 12H, PPh₃), 7.81-7.89 (м, 3H, PPh₃), 7.75 (ш, 2H, NH₂) . Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 22.1 (д, CH₂, J_{P,C}=49.0), 104.0 (д, SCCH₂ PPh₃, J_{P,C}=8.0), 116.9 (д, 3C, Cⁱ PPh₃, J_{P,C}=84.5), 128.2 (2CH, C₆H₄Cl), 129.7 (д, 6H, C^o PPh₃, J_{P,C}=12.6), 129.8 (2H, C₆H₄Cl), 133.6 (д, 6H, C^m PPh₃, J_{P,C} =10.2), 134.7 (д, 3CH, CH^p, PPh₃, J_{P,C}=3.0), 167.5(д, NC₆H₄Cl J_{P,C}=2.0), 167.5 (NCNH₂) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 25.65. Найдено, %: N 4.92; Br 14.17. C₂₈H₂₃BrClN₂PS. Вычислено, %: N 4.95; Br 14.14.

[2-Фенилимино-3-фенил-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(3а). Выход, 67%, т.пл. 215-216⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.25 (с, 3H, CH₃), 4.96 (д, 2H, CH₂, J_{P,H} =13.2), 6.48-6.53 (м, 2H, Ar), 6.70-6.75 (м, 2H, Ar), 6.82-6.87 (м, 2H, Ar), 6.91-6.97 (м, 1H, Ar), 7.04-7.09 (м, 2H, Ar), 7.15-7.26 (м, 5H, Ar), 7.67-7.76 (м, 12H) и 7.84-7.91 (м, 3H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 20.87. Найдено, %: N 3.98; Br 11.59. C₄₁H₃₄BrN₂PS. Вычислено, %: N 4.01; Br 11.47.

[2-Фенилимино-3-фенил-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(3б). Выход, 56%, т.пл. 245-246⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 5.21 (д, 2H, CH₂, J=13.7), 6.77-6.82 (м, 2H, C₆H₄Br), 7.00-7.20 (м, 5H, Ar), 7.26-7.46 (м, 7H, Ar), 7.67-7.91 (м, 15H, PPh₃) . Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 25.34. Найдено, %: N 3.61; Br 10.54. C₄₀H₃₁Br₂N₂PS. Вычислено, %: N 3.67; Br 10.49.

[2-Ациламино-5-п-толилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(4а). Выход, 62%, т.пл. 253-254⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.11 (с, 3H, COCH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃), 5.48 (д, 2H, CH₂ J_{P,H}=13.7), 7.02-7.11 (м, 4H, C₆H₄), 7.60-7.72 (м, 12H) и 7.80-7.89

(м, 3H, PPh₃), 12.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 20.6 (CH₃), 21.9 (CH₃), 22.2 (д, CH₂, J_{р,с}= 47.8), 108.9 (д, J_{р,с}= 10.4), 117.2 (д, 3·C, P-C, J_{р,с}= 84.6), 127.8 (2·CH, C₆H₄), 128.6 (2·CH, C₆H₄), 129.7 (д, 6·CH, C^o PPh₃, J_{р,с}=12.6), 130.6 (д, J_{р,с}= 2.8), 133.5 (д, 6·H, C^m, J_{р,с}=10.0 PPh₃), 134.7 (д, 3·H, C^p, J_{р,с}=3.0 PPh₃), 136.7, 150.1 (д, J_{р,с}=8.8), 156.7 (д, J_{р,с}=2.5), 167.8 (CO). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.00. . Найдено, %: N 4.07; Br 13.83. C₃₁H₂₈BrN₂OPS. Вычислено, %: N 4.77; Br 13.62.

[2-Ациламино-5-п-бромбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид-(4б). Выход, 71.4%, т.пл. 260-261⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.10 (с, 3H, CH₃), 5.60 (д, 2H, CH₂, J=13.6), 7.18-7.40 (м, 4H, C₆H₄), 7.60-7.76 (м, 12H, PPh₃) и 7.80-7.85 (м, 3H, PPh₃), 12.20 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.05. Найдено, %: N 4.34; Br 12.23. C₃₀H₂₅Br₂N₂OPS. Вычислено, %: N 4.29; Br 12.26.

[2-Ациламино-5-п-хлорбензилтиазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид-(4в). Выход, 70.0%, т.пл. 254-255⁰С. Спектр ЯМР ¹H(ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.12 (с, 3H, CH₃), 5.58 (д, 2H, CH₂, J=13.6), 7.16-7.34 (м, 4H, C₆H₄), 7.58-7.74 (м, 12 H) и 7.79-7.87 (м, 3H, PPh₃), 12.21 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ / CCl₄,1:3), δ_{м.д.} 21.8 (д, CH₂, J_{р,с}=48.2), 21.9 (CH₃), 109.9 (д, J_{р,с}=10.6), 117.1 (д, 3C, Cⁱ PPh₃, J_{р,с}= 85.0), 128.0 (2CH, C₆H₄Cl), 129.59 (2CH, C₆H₄Cl), 129.60 (д, 6CH, C^o PPh₃, J_{р,с} =12.4), 132.1 (д, J_{р,с}=2.7), 132.6, 148.6 (д, J_{р,с}= 9.0), 133.6 (д, 6CH, C^mPPh₃, J_{р,с}=10.0), 134.7 (д, 3CH, C^p PPh₃, J_{р,с}=2.8), 148.6(д, J_{р,с}=9.0), 167.9 (CO). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 22.28. Найдено, %: N 4.56; Br 13.10. C₃₀H₂₅BrClN₂OPS. Вычислено, %: N 4.60; Br 13.16.

[2-(Бензил)сульфанил-5-п-толилимидазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфоний-бромид(5а). Выход, 52%, т.пл. 225-256⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 2.30 (с, 3H, CH₃), 4.53 (с, 2H, SCH₂), 5.27 (д, 2H, PCH₂, J_{р,н}= 13.6), 6.97-7.11 (м, 4H, C₆H₄), 7.29-7.46 (м, 5H, C₆H₅), 7.62-7.75 (м, 12H) и 7.84-7.93 (м, 3H, PPh₃), 9.28 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 21.20. Найдено, %: N 4.40; Br 12.55. C₃₆H₃₂BrN₂PS. Вычислено, %: N 4.38; Br 12.59.

[2-(Бензил)сульфанил-5-п-хлорбензилимидазол(1,3)-4-илметил]трифенилфосфонийбромид(5в). Выход, 48.5%, т.пл. 228-229⁰С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆/CCl₄,1:3), δ, м.д., Гц: 4.49 (с, 2H, SCH₂), 5.41 (д, 2H, PCH₂, J_{р,н} =13.6), 7.20-7.28 (м, 4H, C₆H₄Cl), 7.29-7.38 (м, 3H) и 7.40-7.45 (м, 2H, C₆H₅), 7.63-7.75 (м, 12H) и 7.83-7.90 (м, 3H, PPh₃), 9.23 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P δ_{м.д.} 21.4. Найдено, %: N 4.23; Br 12.28. C₃₅H₂₉.BrClN₂PS. Вычислено, %: N 4.27; Br 12.20.

ԹԻՈՄԻԶԱՆՅՈՒԹԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՆԵՏ (E)-(3-ԱՐԻԼ-ՕՔՍՈՊՐՈՊ-1-ԵՆ-1-ԻԼ) ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԲՐՈՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ռ. Զ. ԽԱՉԻԿՅԱՆ, Զ. Ն. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Է. Օ. ԿԱՐԱՄՅԱՆ,
Ա. Ա. ԲԱԼՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Ցույց է տրվել, որ չտեղակայված և տեղակայված թիոմիզանյութերը արիլկետովինիլ-ֆոսֆոնիումային աղերի հետ նույն պայմաններում, ի տարբերություն նմանակ պիրիդինումային աղերի, փոխազդում են որպես S-նուկլեոֆիլներ:

Մեր կողմից առաջարկվել է ընթացող փոխազդեցության այլընտրանքային սխեմա, ըստ որի փոխազդեցությունը սկսվում է կարբոնիլ խմբի վրա նուկլեֆիլի հարձակումով:

STUDY OF THE REACTIONS OF (E)-(3-ARYL-3-OXOPROP-1-EN-1-YL)TRIPHENYLPHOSPHONIUM BROMIDES WITH THIOUREA DERIVATIVES

**R. J. KHACHIKYAN, Z. G. HOVAKIMYAN, E. O. KARAMYAN,
A. A. BALYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

It has been shown that unsubstituted and substituted thioureas with aryl ketovinyl phosphonium salts under similar conditions react as S-nucleophiles as distinct from aryl ketovinyl pyridinium analogs. An alternative scheme for the proceeding reactions is proposed, including the initial nucleophilic attack on the carbonyl group.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lorand T., Szobo D., Neszmelyi A. // Acta Chem. Acad. Sc Hung., 1977, v. 93, №1, p. 51.
- [2] Deshpande S.M., Mukerjee A.K. // Curr. Sci. (India). 1972, v. 41, №4, p. 139.
- [3] Хачикян Р.Дж., Аташян С.М., Азбалаян С.Г. // Арм. хим. ж., 1981, т.34, №9, с.775.
- [4] Хачикян Р.Дж., Сафарян Э.В., Аташян С.М., Азбалаян С.Г. // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, №2, с. 453.
- [5] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 7, с. 1095. DOI: 10.1134/S1070363216070070. (Khachikyan, R.Dzh., Ovakimyan, Z.G., Panosyan, G.A., Tamazyan, R.A., and Ayvazyan, A.G., Russ. J. Gen. Chem., 2016, v. 86, №7, p.1078).
- [6] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О. / Тезисы VI научной конференции Армянского химического общества, 7-11 октября 2019, Ереван, с. 114.
- [7] Zbiral E., Bauer E. // Tetrahedron, 1972, v. 28, № 15, p. 4189.
- [8] Zbiral E. // Tetrahedron, 1970, №58, p. 5107.
- [9] Zbiral E. // Drescher M. // Synthesis, 1988, №9, p.735.
- [10] Мегера И.В., Лебедев Л.Б., Шевчук М.И. // ЖОХ, 1981, т. 51, вып.1, с. 54.
- [11] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с.453. DOI: 10.1134/S1070363214030177. (Khachikyan R.Dzh., Ovakimyan Z.G., Panosyan G.A., and Indzikyan, M.G., Russ. J. Gen. Chem., 2014, v. 84, №3, p.511).

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.841

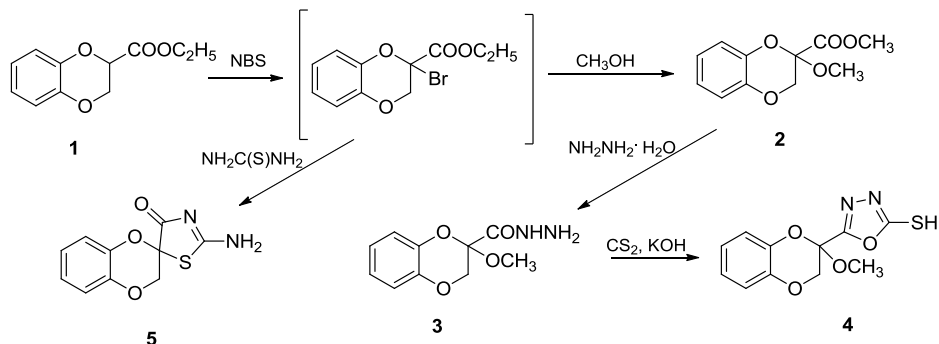
СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ 2,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНА

Соединения ряда 1,4-бензодиоксана представляют большой интерес с одной стороны в плане выявления новых высокоактивных препаратов [1], с другой – с химической с точки зрения – для исследования возможностей синтеза большого круга линейных, бициклических, спироциклических, полициклических, аннелированных и других производных этого ряда [2,3].

Ранее был синтезирован известный α_2 -адреноблокатор идазоксан, содержащий 1,4-бензодиоксановое ядро, связанное во втором положении с имидазолиновым циклом [4]. Позднее были осуществлены многочисленные исследования по синтезу производных 1,4-бензодиоксана, содержащих во втором положении разные гетероциклы, и выяснению влияния природы заместителей и их положения на фармакологическую активность. Было показано, что введение во второе положение 1,4-бензодиоксанового ядра метоксильного радикала, наряду с имидазолиновым кольцом, приводит к соединению, превосходящему идазоксан и по активности, и по селективности действия [5].

Ранее нами также были синтезированы бигетероциклические соединения, в которых 1,4-бензодиоксановый цикл связан с 1,3,4-окса- и тиадиазольными, 1,2,4-триазольным, тиазольным и другими пятичленными циклами [6-8]. Для получения их аналогов с метоксильным заместителем во втором положении 1,4-бензодиоксанового кольца в качестве ключевого продукта использован этиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (1). При его бромировании бромсукцинимидом в присутствии каталитических количеств перекиси бензоила и последующим выдерживанием в метаноле, наряду с метоксилированием, происходит переэтерификация с образованием метилового эфира 2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (2). Действием гидразингидрата эфир 2 переведен в соответствующий гидразид 3,

циклизацией которого в присутствии сероуглерода и едкого кали синтезирован 5-(2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (**4**) с выходом 20-22%.



С целью расширения круга исследований промежуточный сырой продукт, содержащий этиловый эфир 2-бром-1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, кипячением с тиомочевинной в ацетоне был переведен в спироциклическое производное – 2'-амино-3*H*,4'*H*-спиро[бензо[*b*][1,4]диоксин-2,5'-тиазол]-4'-он (**5**). Попытки синтезировать новые амидные и сульфонамидные производные на его основе не привели к успеху.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury -300” в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Боззиус”. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, (элюент – бензол-ацетон, 3:1, проявитель – пары йода).

Этиловый эфир 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (1) получен по методике [9].

Метил-2-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбоксилат (2). Смесь 4.16 г (0.02 моля) этилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**), 3.56 г (0.02 моля) бромсукцинимид, 0.05 г свежеперекристаллизованной перекиси бензоила в 50 мл четыреххлористого углерода кипятят 7 ч. Фильтруют образовавшийся сукцинимид, из фильтрата отгоняют растворитель, остаток выдерживают в 100 мл метанола при комнатной температуре 10-12 дней. Растворитель отгоняют, к остатку приливают 10 мл метанола, оставляют в холодильнике на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают метанолом, сушат и перекристаллизовывают из метанола. Выход 2.4 г (53%), т.пл. 100-102°C,

R_f 0.49. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1747 с ($\text{C}=\text{O}$ эф.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 3.38 с (3H, OCH_3), 3.84 с (3H, COOCH_3), 4.08 д (1H, $J=11.2$) и 4.19 д (1H, $J=11.2$, CH_2), 6.81 – 6.90 м (3H) и 6.92 – 6.98 м (1H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.1(CH_3), 52.1 (CH_3), 65.9(CH_2), 94.2 (OCOMe), 116.4 (CH), 116.8 (CH), 121.3 (CH), 121.7 (CH), 139.8, 141.9, 165.3(CO). Найдено, %: C 59.15; H 5.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.93; H 5.39.

2-Метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбогидразид (3). Смесь 4.4 г (0.02 моля) эфира **2** и 15.0 мл 30% раствора гидразингидрата нагревают при 65-70 $^{\circ}\text{C}$ в течение 4-5 ч. Добавляют воду, образовавшиеся кристаллы промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (64%), т.пл. 170-173 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.37. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3340, 3257 с (NHNH_2), 1677 с ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 3.28 с (3H, CH_3), 3.88 д (1H, CH_2 , $J=11.1$), 4.24 д (1H, CH_2 , $J=11.1$), 4.27 уш.(2H, NH_2), 6.79-6.88 м (3H) и 6.96 – 7.01 м (1H, C_6H_4), 9.51 уш. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.5(OCH_3), 66.5(OCH_2), 94.9 (COMe), 116.3 (CH), 117.3 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 139.7, 142.3, 163.4. Найдено, %: C 53.79; H 5.62; N 12.77. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.57; H 5.39; N 12.49.

5-(2-Метокси-1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (4). К раствору 2.5 г (0.011 моля) гидразида **3** в 50 мл абсолютного этанола добавляют 3.3 г (0.044 моля) сероуглерода и 0.7 г (0.012 моля) КОН в 10 мл абсолютного этанола и нагревают в течение 18-20 ч при 70 $^{\circ}\text{C}$. Отгоняют растворитель, к остатку приливают 40 мл воды, прозрачный водный раствор подкисляют разб. HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.6 г (21%), т.пл 112-113 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.58. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 3.28 с (OCH_3), 4.20 д (1H, $J=11.2$, CH_2), 4.28 д (1H, $J=11.2$, CH_2), 6.80-6.89 м (3H) и 7.00-7.05 м (1H, C_6H_4), 14.2 ш.(1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.1(OCH_3), 66.3(OCH_2), 92.2 (COMe), 116.7 (CH), 116.9 (CH), 121.7 (CH), 122.3 (CH), 139.2, 141.8, 178.0. Найдено, %: C 49.89; H 4.03; N 10.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 49.62; H 3.79; N 10.52.

2'-Амино-3H,4'H-спиро(бензо[b][1,4]диоксин-2,5'-тиазол)-4'-он (5). Смесь 4.16 г (0.02 моля) этилового эфира 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**), 3.56 г (0.02 моля) бромсукцинимид, 0.05 г свежеперекристаллизованной перекиси бензоила в 50 мл четыреххлористого углерода кипятят 7 ч. Фильтруют образовавшийся сукцинимид, из фильтрата отгоняют растворитель, остаток растворяют в сухом ацетоне, добавляют 1.5 г (0.02 моля) тиомочевины, оставляют при комнатной температуре 2 ч, затем кипятят еще 3 ч. Растворитель отгоняют, к остатку приливают раствор NH_4OH до щелочной реакции. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.9 г (45%), т.пл. 244-245 $^{\circ}\text{C}$, R_f

0.30. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (NH_2), 1692 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.35 д (1H, $J=11.3$, CH_2), 4.45 д (1H, $J=11.3$, CH_2), 6.71-7.06 м (4H, C_6H_4), 9.08 уш (1H, NH), 9.48 ш. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 70.0 (CH_2), 94.3 (CO), 116.9 (CH), 117.2 (CH), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 141.4, 141.9, 178.5, 181.1. Найдено, %: C 51.12; H 3.68; N 12.05. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.84; H 3.41; N 11.86.

1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆԻ ՈՐՈՇ 2,2-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ա. Ա. ԱԳԵԿՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են 2,2-երկտեղակալված 1,4-բենզոդիօքսանի որոշ ածանցյալների սինթեզի ուղիները: Բրոմացման ռեակցիայի և հետագա մեթոքսիլացման միջոցով ստացվել է 2-մեթօքսի-1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի մեթիլէսթերը, որը, փոխազդելով հիդրազինհիդրատի հետ, առաջացրել է համապատասխան թթվի հիդրազիդը, վերջինից ցրկլացման արդյունքում սինթեզվել է 5-(2-մեթօքսի-1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-1,3,4-օքսադիազոլ-2-թիոլ: Միջանկյալ 2-բրոմոտեղակալված միացությունն պարունակող խառնուրդից թիոմիզանյութի հետ եռացման պայմաններում ստացվել է նոր սպիրոցիկլային միացություն՝ 2'-ամինո-3H,4'H-սպիրո(բենզո[b][1,4]դիօքսին-2,5'-թիազոլ)-4'-ոն:

SYNTHESIS OF SOME NEW 2,2-DISUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIOXANE

A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN and A. A. AGHEKYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

The methods for the synthesis of 2,2-disubstituted derivatives of 1,4-benzodioxane – the analogous of α_2 -adrenoblocator idazoxan, involving 1,4-benzodioxane and 5-membered heterocycle, have been investigated. By bromination and methoxylation reactions the methyl ether of 2-methoxy-1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid was synthesized. By interaction with hydrazine hydrate followed by cyclization, the 5-(2-methoxy-1,4-benzodioxan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol was obtained. The intermediate product containing Br-substituted compound by heating with thiourea in acetone was converted to the spirocyclic compound - 2'-amino-3H,4'H-spiro[benzo[b][1,4]dioxine-2,5'-thiazol]-4'-one. The structures of synthesized compounds were confirmed by physicochemical methods and thin-layer chromatography.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2018, WHO
- [2] Straniero V., Casiraghi A., Fumagalli L., Valoti E. // Chirality, 2018, v. 30(7), p. 943. doi: 10.1002/chir.22968.

- [3] *Bhat M.A., Al-Omar M.A., Khan A.A., Alanazi A.M., Naglah A.M.* Drug Design, Development and Therapy 2019, 13:2393. doi.org/10.2147/DDDT.S198865
- [4] *Chapleo C.B., Myers P.L., Butler R.C.M., Doxey J.C., Roach A.G., Smith C.F.C.* // J.Med.Chem., 1983, v. 26, p. 823.
- [5] *Stillings M.R., Chapleo C.B., Butler R.C.M., Davis J.A., England C.D., Myers M., Myers P.L., Tweddle N., Welbourn A.P., Doxey J.C., Smith C.F.C.* // J.Med. Chem., 1985, v. 28, p. 1054.
- [6] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б.* // ЖОрХ, 2017, т.53, вып.3, с. 427. [Avakyan A.S., Vartanyan S.O., Sargsyan A.B. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2017, v. 53(3), p. 428] doi: 10.1134/S1070428017030198.
- [7] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А.* // ЖОрХ., 2014, т.50, №3. с. 445. [Avakyan A. S., Vartanyan S. O., Sargsyan A. B., Markaryan E. A. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2014, v. 50(3), p. 434]. DOI: 10.1134/S1070428014030233.
- [8] *Вартамян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Норавян О.С., Цатинян А.С.* // ЖОрХ., 2016, т.52, №2, с. 244. [Vartanyan S.O., Avakyan A.S., Sargsyan A.B., Arutyunyan S.A., Noravyan O.S., Tsatinyan A.S. // Russian Journal of Organic Chemistry, 2016, v. 52(2), p. 244]. DOI: 10.1134/S107042801602.
- [9] *Koo J., Avakian S., Martin G.J.* // J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 5373.

Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: avagal@mail.ru

А.С. АВАКЯН
С.О.ВАРТАНЯН
А.Б. САРГСЯН
А.А.АГЕКЯН

НЕКРОЛОГ

АДОЛЬФ АЙРАПЕТОВИЧ МАНТАШЯН

9 апреля ушел из жизни выдающийся ученый, заслуженный деятель науки РА, академик Национальной академии наук РА, доктор химических наук, профессор Адольф Айрапетович Манташян.

Адольф Манташян родился в Ереване 16 августа 1932 года. Свою научную карьеру начал в 1956 году, когда с отличием окончил Ереванский политехнический институт и, как лучший выпускник, был приглашен работать на кафедре технологии химических процессов и аппаратов. В 1958 году его командировали в Москву, в аспирантуру Института химической физики АН СССР, где он под непосредственным руководством известного ученого Арама Налбандяна защитил кандидатскую диссертацию.

Неоценимы заслуги Адольфа Манташяна в создании академиком Арамом Налбандяном Лаборатории химической физики АН Армянской ССР, которая в 1975 году была реорганизована в Институт химической физики. Здесь он осуществил свои основные фундаментальные научные работы и защитил докторскую диссертацию.

С 1973 года до самой кончины Адольф Манташян руководил Лабораторией окисления углеводородов Института химической физики Национальной академии наук Республики Армения, а в 1987-2006 годах занимал должность директора института. Тот период был трудным как для научного сообщества, так и для Армении в целом. В этой сложной ситуации, благодаря усилиям коллектива института, во главе с Адольфом Манташяном, удалось продолжить научную работу и сохранить имидж института.

В 2007-2011 годах Адольф Манташян возглавлял Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук Республики Армения.

Научная работа Адольфа Манташяна была, в основном, сосредоточена на кинетике сложных, многостадийных химических реакций с участием свободных радикалов, химических процессах горения, лазеро-химических процессах, осцилляциях и холодных пламенах в реакциях окисления углеводородов. Он является признанным авторитетом в области газофазных реакций окислительной конверсии углеводородов. Его работы были пред-

ставлены на международных конференциях в Великобритании, Франции, России, США, Австрии, Польше, Румынии и Венгрии.

Для ученого-химика Адольфа Манташяна характерно сочетание фундаментальных научных проблем с практическими проблемами. Среди его значительных научных достижений можно выделить следующие: совместно с Арамом Налбандяном был разработан новый эффективный кинетический метод замораживания свободных радикалов (матричная изоляция) в сочетании со спектроскопией электронного парамагнитного резонанса. Впервые с помощью этого метода были идентифицированы свободные радикалы в цепных газофазных реакциях окисления углеводородов.

Была установлена решающая роль нелинейных реакций пероксидных радикалов в газофазных реакциях окисления углеводородов. Был предложен практически новый механизм окисления углеводородов, который позволяет рассматривать окисление парафиновых и олефиновых углеводородов с единой точки зрения. В результате изучения процессов окисления углеводородов были разработаны методы производства практически важных соединений, таких, как этилен, пропилен и их оксиды.

Особого внимания заслуживает новое научное направление, созданное Адольфом Манташяном – превращение твердофазных и газофазных неорганических соединений под действием свободнорадикальных цепных реакций. Разработанный подход создает новые возможности при переработке металлических руд, в состав которых входят серосодержащие соединения и оксиды. На этой основе разработан эффективный метод очистки перлита и кварцита.

Большое внимание Адольф Манташян уделял обучению молодежи. В 1963-1976 годах он преподавал на кафедре теоретической химии Ереванского государственного университета. Около 15 лет на общественных началах возглавлял кафедру общей и неорганической химии в Ереванском политехническом институте.

В течение многих лет являлся главным редактором "Химического журнала Армении".

Память об известном ученом, достойном гражданине, добром человеке навсегда останется в сердцах его близких и коллег.

*Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук РА
Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна
Национальной академии наук РА
Редколлегия "Химического журнала Армении"*

Вниманию авторов!

Подробную информацию о «Химическом журнале Армении», содержание номеров журнала в графической форме и аннотации статей, годовые авторские ители, а также развернутые правила для авторов можно получить в сети рнет по адресу: <http://chemjournal.sci.am> и www.flib.sci.am

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде **полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию.**

Журнал публикует работы **по всем направлениям химической науки**, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов.

Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. **При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью**, статья может содержать результаты биологических исследований, включающие ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств.

В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются.

Авторские обзоры должны представлять собой обобщение и анализ результатов цикла работ одного или нескольких авторов по единой тематике.

Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем **краткого сообщения** — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи независимо от их объема.

Для публикации статьи авторам необходимо представить в редакцию следующие материалы и документы:

- 1) направление от организации (в 1 экз.);
- 2) экспертное заключение (для граждан РА) (в 1 экз.);
- 3) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.);
- 4) графический реферат (в 2-х экз.);

Статья должна быть написана сжато, аккуратно оформлена и тщательно отредактирована. Не допускается дублирование одних и тех же данных в таблицах, в схемах и рисунках.

Автор несет полную ответственность за достоверность экспериментальных данных, приводимых в статье.

Все статьи, направляемые в редакцию, подвергаются рецензированию и научному редактированию.

Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде **вместе с ее первоначальным вариантом** в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии и поясняющее все внесенные изменения. **Статья, задержанная на**

исправлении более двух месяцев или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая.

Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи и корректуру.

Структура публикаций

Публикация **обзоров, полных статей и кратких сообщений** начинается с индекса УДК, затем следуют заглавие статьи, инициалы и фамилии авторов, развернутые названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений, номера факсов и адреса электронной почты. Далее приводится краткая аннотация (не более 20 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов.

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисовочными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

Пример оформления заглавия статьи, списка авторов, адресов учреждений, аннотации.

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,^a Ю. Н. Белоконь^b и К. Фишер^b

^a Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

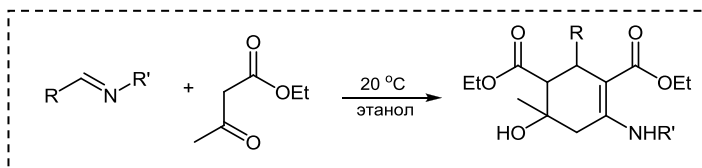
^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

^b Институт органического катализа ИФОК Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофенона.

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

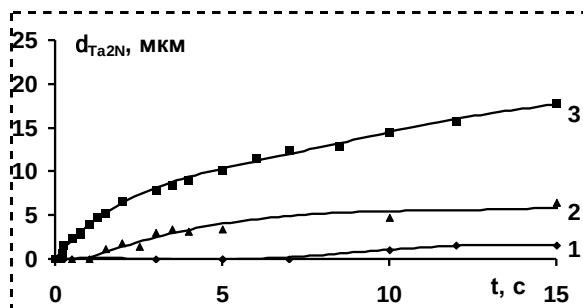
М. С. Саргсян
С. С. Айоян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала
в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян



*Хим. ж. Армении,
2011, т. 64, №3, с. 316*

Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1.5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат A4) с полями 3 см с левой стороны, 1.5 см с правой стороны, 2.5 см сверху, 2.5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов**.

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

Книги: Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М., Химия, 1973, 58 с.

Статьи в сборниках: Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

При цитировании переводных изданий после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: *Внутреннее вращение молекул.* / под ред. В.Д.Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [Internal Rotation in Molecules, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

Журналы: Gal'pern E.G., Stankevich I.V., Chistyakov A.L., Chernozatonskii L.A. // Chem. Phys. Lett., 1997, v.269, p.85.

При цитировании русскоязычного журнала, переводимого за рубежом, необходимо приводить ссылку и на англоязычную версию. Например: Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, с.804 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2005, 54, 820].

Патенты: А.с. 9854 СССР // Б.И., 1978, 61. или: US Pat. 55973 // *Chem. Abstrs.*, 1982, 97, 150732.

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов обратить особое внимание на **оформление статьи**.

Общие положения

Материалы, представляемые в редакцию:

☐ фамилия, имя, отчество и координаты лица, с которым редакция должна вести переписку (почтовый адрес, номер телефона, номер факса, адрес электронной почты). Фамилия автора, ответственного за переписку, должна быть отмечена звездочкой.

☐ направление от организации

☐ экспертное заключение (для граждан РА)

☐ текст статьи, аннотации на русском, английском и армянском языках на отдельных страницах (либо в тексте), рисунки и таблицы (все в 2 экз.)

☐ графический реферат

☐ **последовательность расположения частей статьи** (кроме писем в редакцию):

☐ индекс УДК

☐ название статьи

☐ автор(ы)

☐ развернутое название научной организации

☐ почтовый адрес с индексом

☐ факс

☐ адрес электронной почты

☐ аннотация

☐ **собственно текст статьи**

☐ введение

☐ постановка задачи

для статей физико-химической тематики:

☐ экспериментальная часть

☐ обсуждение полученных результатов с заключением

для статей, посвященных синтезу:

☐ обсуждение полученных результатов с заключением

☐ экспериментальная часть

☐ благодарности

☐ список литературы

Требования к оформлению и подготовке рукописи

□ В экспериментальной части должны быть представлены доказательства строения и чистоты всех новых соединений, источники использованных нетривиальных реагентов или методики их получения, а также условия дополнительной подготовки реагентов и растворителей.

□ Для всех синтезированных соединений следует дать названия по номенклатуре IUPAC. Металлоорганические комплексы могут быть названы по системе *Chemical Abstracts*.

□ Все таблицы, схемы, рисунки, соединения и ссылки на литературу должны нумероваться строго в порядке упоминания в тексте.

□ На осях графиков должны быть указаны наименования и единицы измерения соответствующих величин.

□ Рисунки спектров не должны быть выполнены от руки.

□ Все используемые аббревиатуры и сокращения должны соответствовать приведенному в Правилах для авторов списку или расшифровываться при первом упоминании.

□ Данные рентгеноструктурного исследования следует представлять в виде рисунка(ков) молекулы (с пронумерованными атомами) или кристаллической упаковки и таблиц, содержащих необходимые геометрические характеристики молекул (основные длины связей, валентные и торсионные углы).

□ Для основного текста статьи обязательно использование шрифта Unicode, желательно Times New Roman, для греческих букв — шрифт Symbol.

□ Символы переменных физических величин (например, температура — T), единицы их измерения (К), стереохимические дескрипторы (*цис*, Z , R), локанты (N -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны курсивом ($C2v$, но не $C2v$).

□ В списке литературы должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա

Մահմուդի Հ.Ա., Վարդապետյան Վ.Վ., Աբովյան Լ.Ս. Պղնձի (I) օքսիդային թափոնների վերամշակումը պղնձի և պղինձ-նիկել համաձուլվածքի փոշիների՝ ԼԱՍ եղանակով	9
---	---

Անօրգանական քիմիա

Հովհաննիսյան Մ.Ռ., Կնյազյան Ն.Բ. $CaMgSiO_4-Al_2O_3-SiO_2$ համակարգում բիտակտիվ ապակեբյուրեղային նյութերի սինթեզ.....	25
Ջանգինյան Ա.Ա., Պողոսյան Մ.Ա. Լիկվացիոն երևույթները $LiPO_3-B_2O_3$ համակարգի ապակիներում.....	35
Ջանգինյան Ա.Ա. $LiPO_3-NaF$ համակարգում ապակեգոյացման հետազոտությունը և ապակիների որոշ հատկությունների ուսումնասիրությունը.....	40

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Սարգսյան Տ.Հ., Հովհաննիսյան Ա.Մ., Սարգսյան Ա.Ս., Մկրտչյան Գ.Ֆ. (S)- α -Ալիլգլիցին ոչ սպիրտակուցային ամինաթթվի հենքի վրա սինթեզված պեպտիդների կենսաակտիվության հետազոտում.....	48
Սարգսյան Տ.Հ., Ջամգարյան Ս.Մ., Գյուլումյան Է.Ա., Հակոբյան Հ.Ի., Սարգսյան Ա.Ս., Մարդիյան Ջ.Ջ. N-Տրեոտետրաօքսիկարբոնիլգլիցիլ-(S)- α -ալիլգլիցիլ-(S)-ալանին տրիպեպտիդի նպատակային սինթեզը և կոլագենազ ֆերմենտի վրա ազդեցության հետազոտումը.....	58
Իսախանյան Ա.Հ., Մուրադյան Ռ.Ե., Թումաջյան Ա.Ե., Հակոբյան Ն.Ջ., Հովսապյան Ջ.Ա., Մխիթարյան Ռ.Պ., Փանոսյան Հ.Ա. Մանրիխի հիմքերի և տեղակալված պիրոլիզինապրոպիոնների հիդրոլորիդների սինթեզը և հակաբորբոքային ակտիվության ուսումնասիրությունները.....	66
Իսախանյան Ա.Հ., Վարևանյան Լ.Ա., Հակոբյան Ն.Ջ., Հովսապյան Ջ.Ա., Մխիթարյան Ռ.Պ., Փանոսյան Հ.Ա. Տեղակալված պիրոլիզինապրոպիոնների հիդրոլորիդների սինթեզը և հակաօքսիդանտային ակտիվության ուսումնասիրությունները.....	74
Բիչախչյան Լ.Ա., Հասարթյան Ա.Գ., Շախատունի Ա.Գ., Դանագուլյան Գ.Հ., Աթաբարյան Հ.Ս. 1-Պրոպարգիլ-3-նիտրո-1H-1,2,4-տրիազոլի վարքը կալիումի հիդրօքսիդի ջրային լուծույթում և պոտաշի ջրա-սպիրտային լուծույթում	82
Մարկոսյան Ա.Ի., Գաբրիելյան Ս.Հ., Մամյան Ս.Ս., Հակոբյան Խ.Ս., Սուկասյան Ռ.Ս. 3-(2,2-Դիմեթիլտետրահիդրո-2H-պիրան-4-իլ)-2-թիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-սպիրո[բենզո[h]խինազոլին-5,1'-ցիկլոպենտան]-4(6H)-ոնի սինթեզն և փոխարկումները	87
Հարությունյան Ա.Դ., Գևորգյան Բ.Ա., Գալստյան Մ.Վ., Քոչարով Ս.Լ. 5,7-Դիալկիլ-2-ֆենիլամինո-1,3-դիազաադամանտանների և համապատասխան ազոմեթինների սինթեզը	101
Սարգսյան Ա.Ա., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Ավագյան Կ.Ա., Մանուկյան Ա.Գ., Փանոսյան Գ.Ա., Ավագյան Ա.Գ., Սարգսյան Մ.Ս. 3-Ացետիլ-7,7-դիմեթիլ-1-արիլ-7,8-դիհիդրոխինոլին-2,5-(1H, 6H)-դիոնների սինթեզ.....	113

Հակոբյան Ն.Ջ., Հարությունյան Ն.Ս., Հովսեփյան Ջ.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե., Թումաջյան Հ.Ե., Գևորգյան Գ.Ա. <i>Էթիլ 2-ամինա- 5,7-դիհիդրոպրիլ-4,7-դիհիդրո-5H-թիենո [2,3-<i>c</i>]պիրան-3-կարբօքսի- լատի ացիլացման և ալկիլացման արգասիքների սինթեզը և կենսաբանա- կան ակտիվությունը</i>	122
Ենգոյան Ա.Փ., Պիվազյան Վ.Ա., Դազարյան Է.Ա., Ազարյան Ժ.Ա. <i>1,3,5- Տրիպլինի շարքում նոր ածանցյալների սինթեզ</i>	131
Խաչիկյան Ռ.Ջ., Հովակիմյան Ջ.Հ., Քարամյան Է.Օ., Բալյան Ա.Ա., Փանոսյան Հ.Ա. <i>Թիոմիզանյութի ածանցյալների հետ (E)- (3-արիլ- օքսոպրոպ-1-են-1-իլ) տրիֆենիլֆոսֆոնիումբրոմիդների փոխազդեցու- թյունների ուսումնասիրությունը</i>	154
Նամակներ խմբագրությանը	
Ավագյան Ա.Ս., Վարդանյան Ս.Օ., Սարգսյան Ա.Բ., Ադեկյան Ա.Ա. <i>1,4- Բենզոդիօքսանի որոշ 2,2-երկտեղակալված նոր ածանցյալների սինթեզ</i> ..	161
Մահախոսական	
Ա. Ն. Մանթաշյան	166
Կանոններ հեղինակների համար	168

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

- Магмуди А.А., Вардапетян В.В., Абовян Л.С. Переработка отходов оксида меди (I) в порошки меди и медно-никелевых сплавов методом СГР. 9

Неорганическая химия

- Оганесян М.Р., Князян Н.Б. Синтез биоактивных стеклокристаллических материалов в системе $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ 25
- Зангинян А.А., Погосян М.А. Ликвационные процессы в стёклах системы $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ 35
- Зангинян А.А. Исследование стеклообразования и некоторых свойств стёкол системы $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ 40

Органическая и биоорганическая химия

- Саргсян Т.О., Саргсян А.С., Оганнисян А.М., Мкртчян Г.Ф. Исследование биоактивности пептидов, синтезированных на основе небелковой аминокислоты – 2-аминопентен-2-овой кислоты – (S)- α -аллилглицина 48
- Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Саргсян А.С., Акопян Е.И., Мародиян З.З. Целенаправленный синтез N-третбутилоксикарбонил-глицил-(S)- α -аллилглицил-(S)-аланин трипептида и исследование его действия на активность коллагеназы 58
- Исаханян А.У., Мурадян Р.Е., Тумаджян А.Е., Акопян Н.З., Овасян З.А., Мхитарян Р.П., Паносян Г.А. Синтез и изучение противовоспалительной активности гидрохлоридов замещенных пиперазинопропиофенонов – оснований Манниха..... 66
- Исаханян А.У., Вардеванян Л.А., Акопян Н.З., Овасян З.А., Мхитарян Р.П., Паносян Г.А. Синтез и изучение антиоксидантной активности гидрохлоридов замещенных пиперазинопропиофенонов 74
- Бичахчян Л.А., Асратян А.Г., Шахатуни А.Г., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. Поведение 1-пропаргил-3-нитро-1Н-1,2,4-триазола в спиртовом растворе гидроксида калия и водно-спиртовом растворе поташа..... 82
- Маркосян А.И., Габриелян С.А., Мамян С.С., Акопян Х.С., Сукасян Р.С. Синтез и превращения 3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-она..... 87
- Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Галстян М.В., Кочаров С.Л. Синтез 5,7-диалкил-2-аминофенил -1,3-диазаадамантанов и азометинов на их основе 101
- Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Саргсян М.С. Синтез 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1Н, 6Н)-дионов 113
- Акопян Н.З., Арутюнян Н.С., Овасян З.А., Паносян Г.А., Мурадян Р.Е., Тумаджян А.Е., Геворкян Г.А. Синтез и биологическая активность продуктов ацилирования и алкилирования этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилата 122

<i>Енгоян А.П., Пивазян В.А., Казарян Э.А., Азарян Ж.А. Синтез новых производных в ряду 1,3,5-триазина.....</i>	131
<i>Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Балян А.А., Паносян Г.А. Исследование реакций (Е)-(З-арил-3-оксопроп-1-ен-1-ил)трифенилфосфонийбромидов с производными тиомочевины</i>	154

Письма в редакцию

<i>Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Агемян А.А. Синтез некоторых новых 2,2-дизамещенных производных 1,4-бензодиоксана.....</i>	161
---	-----

Некролог

<i>А. А. Мантациан</i>	166
------------------------------	-----

Правила для авторов	168
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Mahmoudi H.A., Vardapetyan V.V., Abovyan L.S.</i> Processing of copper (I) oxide waste into powders of copper and copper-nickel alloys by SCS method.....	9
--	---

Inorganic Chemistry

<i>Hovhannisyan M.R., Knyazyan N.B.</i> Synthesis of bioactive glass crystal materials in the $\text{CaMgSiO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ system.....	25
<i>Zanginyan A.A., Poghosyan M.A.</i> Phase separation processes in glasses of $\text{LiPO}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ system	35
<i>Zanginyan A.A.</i> Glass formation and some properties of $\text{LiPO}_3\text{-NaF}$ system	40

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Sargsyan T.H., Hovhannisyan A.M., Sargsyan A.S., Mkrtchyan G.F.</i> Study of peptides bioactivity synthesized on the basis of (S)- α -allylglycine non-protein amino acid	48
<i>Sargsyan T.H., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Sargsyan A.S., Hakobyan H.I., Mardiyan Z.Z.</i> Targeted synthesis of N-tertbutoxycarbonylglycyl-(S)- α -allylglycyl-(S)-alanine tripeptide and study of its effect on collagenase activity	58
<i>Isakhanyan A.U., Muradyan R.E., Tumadzhyan A.E., Hakobyan N.Z., Hovasyan Z.A., Mkhitarian R.P., Panosyan H.A.</i> Synthesis and anti-inflammatory activity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones – Mannich bases.....	66
<i>Isakhanyan A.U., Vardevanyan L.A., Hakobyan N.Z., Hovasyan Z.A., Mkhitarian R.P., Panosyan H.A.</i> Synthesis and study of antioxidant activity of hydrochlorides of substituted piperazinopropiophenones.....	74
<i>Bichakhchyan L.A., Hasratyan A.G., Shakhatuni A.G., Danagulyan G.G., Attaryan H.S.</i> The behavior of 1-propargyl-3-nitro-1H-1,2,4-triazole in alcoholic potassium hydroxide and aqueous-alcoholic potash solutions ..	82
<i>Markosyan A.I., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Hakopyan Kh.S., Sukasyan R.S.</i> Synthesis and conversions of 3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentane]-4(6H)-one	87
<i>Harutyunyan A.D., Gevorkyan K.A., Galstyan M.V., Kocharov S.L.</i> Synthesis of 5,7-dialkyl-2-aminophenyl-1,3-diazaadamantanes and azomethines on their basis	101
<i>Sargsyan A.A., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Avagyan K.A., Manukyan A.G., Panosyan H.A., Ayyazyan A.G., Sargsyan M.S.</i> Synthesis of 3-acetyl-7,7-dimethyl-1-aryl-7,8-dihydroquinoline-2,5-(1H, 6H)-diones....	113
<i>Hakobyan N.Z., Arutyunyan N.S., Hovasyan Z.A., Panosyan H.A., Muradyan R.E., Tumajyan H.E., Gevorgyan G.A.</i> Synthesis and biological activity of acylation and alkylation products of ethyl 2-amino-5,7-diisopropyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate.....	122
<i>Yengoyan A.P., Pivazyan V.A. Kazaryan, E.A., Azaryan Zh.A.</i> Synthesis of new derivatives in the series of 1,3,5-triazine	131

<i>Khachikyan R.J., Hovakimyan Z.G., Karamyan E.O., Balyan A.A., Panosyan H.A.</i> Study of the reactions of (E)-(3-aryl-3-oxoprop-1-en-1-yl)triphenylphosphonium bromides with thiourea derivatives	138
--	-----

Letters to Editors

<i>Avagyan A.S., Vardanyan S.O., Sargsyan A.B., Aghekyan A.A.</i> Synthesis of some 2,2-substituted new derivatives of 1,4-benzodioxane	143
---	-----

Obituary

A. H. Mantashyan	166
-------------------------------	-----

Rules for Authors	168
--------------------------------	-----

ԱՅԱՏԱՆԻ ԿԻՄԻԱԿԱՆ ԱՆԴԵՏ

“Химический журнал Армении” является органом Национальной Академии наук Армении. В нем публикуются результаты теоретических и экспериментальных исследований, проводимых в научно-исследовательских институтах, вузах и лабораториях промышленных предприятий Армении и других республик в области общей, физической, неорганической, аналитической, органической и биорганической химии, химической физики и химической технологии.

Выходит 4 раза в год.

Редакционная коллегия журнала просит направлять статьи по адресу:
Республика Армения, 0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г, тел: 56-08-31.

Address: Chemical Journal of Armenia
24g, Marshal Baghramyan Ave., 0019, Yerevan, Republic of Armenia
Phone: (374 10) 56-08-31
E-mail: anulyamour@rambler.ru
Website: www.flib.sci.am

Компьютерная верстка Анаит Акопян

E-mail: anulyamour@rambler.ru

Адрес редакции

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24–г, II этаж, 2 к., тел. 56-08-31

Сдано в набор 25.03.2021. Подписано к печати 25.05.2021.

Бумага фирменная. Набор компьютерный.

Печ. листов 11.25. Тираж 150. Заказ №83.

Издательство Национальной Академии наук Республики Армения

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24–г.

Цена договорная.