

a plant & currents

ԳԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

Химический журнал армении

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Հ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

> НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ԳԻՏԱԿԱՆ ৲ԱՆԴԵՍ

TUSAR 72 TOM

1-2

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ «ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈԻԹՅՈԻՆ ԱՅԱՎԵՐԵՐԵՐԸ "ГИТУТЮН" НАЦИОНА ТЕНОЙ АКА ТЕМИИ НАУК DA

ИЗДАТЕЛЬСТВО "ГИТУТЮН" НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА

ԵՐԵՎԱՆ

Գլխավոր խմբագիր՝	Մաղյան Ա.Ս.
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝	Մանթաշյան Ա.Տ.
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝	Խառափյան Ս.Լ.
	Տովակիմյան Մ.Ժ.
Պատասխանատու քարտուղար՝	Սահակյան Ս.Ս.

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԳԻԱ

Արսենտև Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Վ. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Հ.Գ., Ղոչիկյան Տ.Վ., Տոնոյան Ա.Վ. (պատասխանատու խմբագիր), Փանոսյան Հ.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալեև Վ.Ի. (ՌԴ), Քեհեյան Ե. (Իտալիա)։

Главный редактор	Сагян А.С.
Консультант главного редактора	Манташян А.А.
Заместители главного редактора	Овакимян М.Ж.
	Харатян С.Л.
Ответственный секретарь	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	Saghyan A.S.
Editor-in-chief Consultant	Mantashyan A.A.
Deputy Editors	Kharatyan S.L.
	Hovakimyan M.Zh.
Responsible Secretary	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

АЙАСТАНИ КИМИАКАН АНДЕС

"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 биоорганической 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: chemjournal@sci.am 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 13.03.2019. Подписано к печати 13.05.2019. Бумага фирменная. Набор компьютерный. Печ. листов 13,25. Тираж 150. Заказ №77. Издательство Национальной Академии наук Республики Армения 0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24-г. Цена договорная.

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Исследование методом квадратно-волновой вольтамперометрии антирадикальных свойств тетрагидрофолиевой кислоты

3. О. Манукян Л. А. Арутюнян Л. А. Тавадян	DPPH + THFA—H → DPPH—H + THFA DPPH + THFA → молекулярные продукты
Хим. ж. Армении, 2019, т.	72, №1-2, c. 10





Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 18



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 25























Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 96



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 106









Образование бромида (Е)-1-(2,3-дибромаллил)-1-(2,3-дигидроксипропил) пиперидиния при бромировании аммониевой соли, содержащей пропаргильную и 1,3-диоксолановую группировки



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 142



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №1-2, с. 150



Synthesis of polyacrylamide hydrogels with prescribed properties by the method of frontal polymerization

A. O. TonoyanA. Z. VarderesyanD. S. DavtyanA. G. KetyanA. H. MinasyanS. P. Davtyan







ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես
Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 544.431.7: 54.328

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ КВАДРАТНО-ВОЛНОВОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТЕТРАГИДРОФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

3. О. МАНУКЯН, Л. А. АРУТЮНЯН и Л. А. ТАВАДЯН

Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/2 E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

Поступило 17 VII 2018

Электроаналитическим методом квадратно-волновой (КВ) вольтамперометрии определены потенциалы анодного окисления коферментного производного фолиевой кислоты – тетрагидрофолиевой кислоты, и сопоставлены с антирадикальными количественными параметрами. Антирадикальная емкость исследуемого антиоксиданта также измерялась посредством стабильного радикала 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ).

Выявлены три пика анодного окисления – +404, +820, +1008 *мВ* тетрагидрофолиевой кислоты в вольтамперограммах КВ в интервале потенциалов -1200 ÷ +1600 *мВ* относительно Ag/Ag⁺ в среде ацетонитрила. Уменьшение во времени пиков анодного окисления +404 и +820 *мВ* в реакции с ДФПГ свидетельствует о наличии в молекуле тетрагидрофолиевой кислоты двух реакционных центров, ответственных за антирадикальную активность.

Рис. 4, табл. 1, библ. ссылок 19.

Выявление химических механизмов и количественных характеристик антиоксидантных свойств фолиевой кислоты и ее коферментных структурных производных – фолатов, является актуальной задачей. Фолиевая кислота (FA, N-[4-(2-амино-1,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинилметиламино)бензоил]-L-глютаминовая кислота) – это водорастворимый витамин группы В (витамин В9), а тетрагидрофолиевая кислота – (THFA, 5,6,7,8-тетрагидроптероил-L-глютаминовая кислота) – соответственно восстановленная форма фолиевой кислоты, т.е. фолат (рис.1). Фолаты в организме проявляют различные биомедицинские свойства [1-8]. Среди механизмов биоактивностей важными являются антиоксидантные, антирадикальные свойства фолатов [9-13].



Тетрагидрофолиевая кислота



Антиоксидантная активность фолатов обусловлена разными химическими механизмами – начиная с антирадикальной активности до дезактивации ферментов, генерирующих свободные радикалы. Фолаты вступают в реакцию со стабильным радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ'), с катионным радикалом 2,2-азино-бис-3-этилбензотиазолин-6-сулфоновой кислоты (АБТС⁺⁺), а также с другими радикалами [9]. Надо отметить, что не исследованы реакции фолатов с пероксильными радикалами, которые в условиях их избыточной генерации вызывают многочисленные патологические состояния, так называемый «окислительный стресс».

Тетрагидрофолиевая кислота – эффективный хелатор. Она хелатирует ионы переходных металлов (например, Fe²⁺) и вследствие этого ингибирует реакцию Фентона с образованием свободных радикалов и соответственно "окислительный стресс" в организме [14]. По исследованиям авторов [12,14], антирадикальная и антипероксинитритная способности фолатов обусловлены присутствием гидроксильной ОН группы в птеридиновом кольце молекулы (рис. 1) [9,11,12].

В связи с многофункциональностью действия фолатов и наличием различных механизмов проявления их антиоксидантных свойств актуальной задачей является систематическое исследование антиоксидантных свойств фолатов. Имеется ограниченная информация об антирадикальных реакционных центрах и количественных характеристиках антиоксидантных свойств фолатов. Кроме ОН группы, в качестве антирадикальных и антиоксидантных реакционных центров могут выступать также аминная группа птеридинового кольца, NH группа парааминобензойной кислоты (рис. 1). Поэтому актуальной задачей является количественное исследование антирадикальной и антиоксидантной свойств фолатов, выявление реакционных центров на молекулярном уровне, исследование связи между антиоксидантной способностью и молекулярной структурой.

В настоящей работе поставлена цель в *in vitro* условиях выявить антирадикальную способность, а также соответствующие реакционные центры тетрагидрофолиевой кислоты. Одновременно планировалось провести поиск корреляций между строением исследуемого фолата и количественными характеристиками его антирадикальными и окислительно-восстановительными свойствами. Полученные результаты представляют собой полезную информацию для совершенствования фармакологических форм фолатов, а также для повышения эффективности процесса лечебной терапии с помощью фолатов.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Реактивы: тетрагидрофолиевая кислота – 5,6,7,8-тетрагидроптероил-L-глютаминовая кислота (THFA); 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ); перхлорат тетрабутиламмония (TBAP); нитрат серебра (AgNO₃). Растворители – ацетонитрил (ACN), метанол (CH₃OH) приобретены в химической компании Sigma-Aldrich (CША). Растворители дополнительно очищались согласно методике, описанной в [15]. Была использована деионизированная вода с электрическим сопротивлением 16 *Мом см* при 25⁰С.

Электрохимические измерения. Измерения квадратно-волновой (КВ, SWV) вольтамперометрии проводились посредством биоаналитической системы "Bioanalytical Systems" (BAS, CША). Соответствующие КВ вольтамперограммы снимались с использованием трехэлектродной схемы, где в качестве рабочего электрода использовался стеклографитовый электрод сечением $0.09 \ cm^2$. Электрод очищался пудрой из Al_2O_3 с размером частиц 0.5 *мкм* перед каждым измерением в течение 3 *мин*. В качестве электрода сравнения использовался насыщенный хлорсеребряный Ag/AgCl/KCl электрод, а в качестве вспомогательного – платиновый электрод. В измерениях КВ исследуемого фолата в качестве фонового электролита служил перхлорат тетрабутиламмония концентрации 0.1 *M* в ACN. Концентрированный раствор тетрагидрофолиевой кислоты (4×10⁻⁴ *M*) готовился в деионизированной воде.

В экспериментах исследуемый раствор перед измерениями насыщался молекулярным азотом (99.99%) в течение 10 *мин*. Работа электрохимической аналитической системы проверялась с помощью эталонных растворов Na₃Fe(CN)₆. При калибровке коэффициент линейной корреляции составил 0.996. Объем электрохимической ячейки – 10 *мл*, температура – 37 ± 0.1°С, скорость развертки напряжения – 20 *мB/c*, частота – 25 $\Gamma \mu$, квадратно-волновая амплитуда – 25 *мB*. КВ вольтамперограммы снимались в диапазоне потенциалов – 1200 ÷ +1600 *мB*.

Реакция тетрагидрофолиевой кислоты с ДФПГ исследовалась методом КВ, где в качестве аналитического реагента служил ДФПГ. В исследуемой области концентраций ДФПГ наблюдалась линейная зависимость между соответствующим анодным током окисления ДФПГ и его концентрацией (коэффициент корреляции 0.9921).

Антирадикальная емкость антиоксиданта с использованием ДФПГ вычислялась по формуле:

$$f_{\rm DPPH} = \frac{\left[{\rm DPPH}\right]_0 - \left[{\rm DPPH}\right]_\infty}{\left[{\rm AO}\right]_0}, \text{ при избытке ДФПГ,}$$
(1)

где [DPPH]₀, [AO]₀ – исходные концентрации ДФПГ и исследуемого антиоксиданта, соответственно; [DPPH]_{∞} – концентрация остаточного ДФПГ после полного расходования антиоксиданта в результате реакции.

Расчеты f_{DPPH} сделаны на основании кинетических кривых реакции ДФПГ с антиоксидантом.

Результаты и их обсуждение

Вольтамперометрическим методом выявлены антирадикальная емкость и окислительно-восстановительные характеристики тетрагидрофолиевой кислоты. Использовался квадратно-волновой (КВ) метод вольтамперометрии. Электроаналитические исследования позволяют следить за расходом антиоксиданта в результате реакции с ДФПГ для исследуемых реакционных центров в отдельности.

На рис. 2 представлены вольтамперограммы, полученные с помощью вольтамперометрических измерений.



Рис. 2. Вольтамперограммы КВ тетрагидрофолиевой кислоты (1) и ДФПГ (2) при 37°С, [ДФПП₀ = 11.25×10⁻⁵ *М*, концентрация тетрагидрофолиевой кислоты – 7.5×10⁻⁵ *М*, фоновый электролит – перхлорат тетрабутиламмония в растворе ацетонитрила. Как видно из рис. 2, для тетрагидрофолиевой кислоты в среде ацетонитрила отчетливо наблюдаются три пика окисления: первый – при E= +404, второй – при E = +820 и третий – при E = +1008 *мB* относительно Ag/Ag⁺. Согласно полученным данным, в молекуле исследуемого фолата присутствуют три антирадикальных реакционных центра. Это обусловленно слабыми О-Н или N-Н химическими связями в молекуле фолата. Предполагается, что наиболее слабой и, следовательно, наиболее реакционноспособной является О-Н связь. К такому выводу пришли и авторы работ [16,17].

Кинетические исследования тетрагидрофолиевой кислоты со стабильным радикалом ДФПГ позволили определить антирадикальную способность фолата по отношению к ДФПГ, химическая структура которого представлена на рис. 3.





В реакции с ДФПГ представляется возможным проследить за изменениями всех трех КВ сигналов, зарегистрированных для тетрагидрофолиевой кислоты при +404, +820 и +1008 *мВ*. Из кинетических кривых реакции с ДФПГ (рис. 4) следует, что в процессе реакции уменьшаются +404 и +820 *мВ* сигналы тетрагидрофолиевой кислоты, а сигнал окисления при +1008 *мВ* остается неизменным благодаря высокому значению потенциала окисления. То есть можно утверждать, что в реакцию вступают два реакционных центра. Между тем, для пиков окисления с низкими значениями потенциалов быстрее уменьшается сигнал со значением +820 *мВ*.

Антирадикальные емкости по отношению к стабильному радикалу ДФПГ (f_{DPPH}) для тетрагидрофолиевой кислоты и в качестве сравнения стандартного антиоксиданта тролокса (водорастворимый аналог α -токоферола) вычислялись согласно уравнению (1), соответствующие значения приведены в таблице.



Рис. 4. Кинетические кривые относительной интенсивности КВ сигналов тетрагидрофолиевой кислоты в результате реакции с ДФПГ для трех пиков окисления фолата: +404 (1); +820 (2); +1008 *мВ* (3) при 37°С. [ДФПП₀ = $11.25 \times 10^{-5} M$, концентрация тетрагидрофолиевой кислоты – $7.5 \times 10^{-5} M$, фоновый электролит – перхлорат тетрабутиламмония в растворе ацетонитрила.

Таблица

Антиоксидант	$f_{ m DPPH}$	<i>f</i> _{DPPH} (по тролок- су)
тетрагидрофолиевая кисло- та	1.01	1.27
тролокс	0.79	1.00

Антирадикальные емкости антиоксидантов

Как видно из таблицы, антирадикальная емкость тетрагидрофолиевой кислоты превышает эту величину для тролокса [18,19]. Можно с уверенностью утверждать, что тетрагидрофолиевая кислота, являясь многофункциональным биоактивным веществом, обладает антирадикальной способностью.

Таким образом, методом квадратно-волновой вольтамперометрии установлено, что тетрагидрофолиевая кислота – эффективный захватчик свободных радикалов и в полярной апротонной среде имеет два антирадикальных реакционных центра по отношению к ДФПГ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант 15T-1D351, 2015).

ՏԵՏՐԱ՜ԻԴՐՈՖՈԼԱԹԹՎԻ ՜ԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ՜ԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ՈԻՍՈԻՄՆԱՍԻՐՈԻԹՅՈԻՆԸ ՔԱՌԱԿՈԻՍԱ-ԱԼԻՔԱՅԻՆ ՎՈԼՏԱՄՊԵՐՈՄԵՏՐԻԱՅԻ ԵՂԱՆԱԿՈՎ

<u> Զ. Վ. ՄԱՆՈԻԿՅԱՆ, Լ. Վ. ՎԱՐՈԻԹՅՈԻՆՅԱՆ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ</u>

Քառակուսաալիջային վոլտամպերոմետրիայի եղանակով որոչվել են ֆոլաԹԹփի կոֆերմենտային ածանցյալ տետրագիղորֆոլաԹԹային-անողային օջսիդացման պոտենցիալները և Համադրվել Հակառադիկալային քանակական պարամետրերի Հետ։ Հետազոտվող Հակաօքսիդիչի Հակառադիկալային ունակուԹյունը չափվել է նաև օգտագործելով կայուն ռադիկալ 2,2'-դիֆենիլ-1-պիկրիլՀիդրադիլը (ԴՖՊՀ)։

ՏետրաՀիդրոֆոլաԹԹվի Համար -1200 փ÷1600 մՎ միջակայքում (ըստ Ag/Ag+(Չ)-ի ացետոնիտրիլի միջավայրում) բացաՀայտվել է անոդային օքսիդացման երեք պիկ` +404, +820, +1008 մՎ: ԴՖՊՀ-ի Հետ ռեակցիայում ժամանակի ընԹացքում անոդային օքսիդացման +404 և +820 մՎ պիկերի նվազումը վկայում է տետրաՀիդրոֆոլաԹժվի մոլեկուլում Հակառադիկալային ակտիվուԹյան Համար պատասխանատու երկու ռեակցիոն կենտրոնների առկայուԹյան մասին:

INVESTIGATION OF ANTIRADICAL PROPERTIES OF TETRAHYDROFOLIC ACID BY SQUARE-WAVE VOLTAMMETRY METHOD

Z. H. MANUKYAN, L. H. HARUTYUNYAN and L. A. TAVADYAN

 A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA 5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

Square-wave voltammetry (SWV) method was used to determine potentials of anodic peaks of the oxidation of tetrahydrofolic acid: the coenzyme structural derivative of the folic acid and to compare the data with antiradical quantitative parameters. The antiradical activity of the studied compound was also measured by using 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) stable radical.

Three anodic peaks of the oxidation (at +404, +820, +1008 mV) of tetrahydrofolic acid were detected in SW voltammograms in the potential interval of -1200 \div +1600 mV in relation to Ag/Ag⁺ electrode in the acetonitrile medium, testifying that three antiradical reaction centers are present in the molecule of the studied compound. According to the data obtained, during the reaction with DPPH, the signals of tetrahydrofolic acid at +404 and +820 mV decrease, while the oxidation signal at +1008 mV remains unchanged due to the high value of the oxidation potential. Meanwhile, for peaks of oxidation with low values of potentials, the signal with a value of +820 mV decreases faster. The decrease of the peaks of anodic oxidation at +404 and + 820 mV with time indicates the presence of two reaction centers in the molecule of tetrahydrofolic acid responsible for antiradical activity.

It is illustrated that tetrahydrofolic acid exhibits antiradical ability and represents an effective scavenger of free radicals.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Tamura T., Frances M. // Am. J. Clin. Nutr., 2006, v.83, p.993.
- [2] Duthie S.J., Narayanan S., Brand G.M., Pirie L., Grant G. // J. Nutr., 2002, v.132, p.2444.
- [3] Ulrich C.M. // J. Nutr., 2005, v.135, p.2698.
- [4] Raykov Z.Z., Ivanov V.A., Raikova E.T., Galabov A.S. // Biotechnol. Biotechnol. Equip., 2004, v.18, p.125.
- [5] Stanger O. // Curr. Drug Metab., 2002, v.3, p.211.
- [6] Miller A.L. // Altern. Med. Rev., 2008, v.13, p.216.
- [7] Choi S.W., Mason J.B. // J. Nutr., 2000, v.130, p.129.
- [8] Bjelakovic L., Kocic G., Stojanovic I., Jevtovic-Stoimenov T., Najman S., Sokolovic D., Stojanovic S., Bjelakovic G. // Pteridines, 2012, v.23, p.33.

- [9] Gliszczyn'ska-S'wigło A. // Food Chem., 2007, v.101, p.1480.
- [10] Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T. // Free Radic. Biol. Med., 2001, v.30, p.1390.
- [11] Nakano E., Higgins J.A., Powers H.J. // Br. J. Nutr., 2001, v.86, p.637.
- [12] Rezk B.M., Haenen G.R., van der Vijgh W.J., Bast A. // FEBS Letters, 2003, v.555, p.601.
- [13] Kumar C.K.A., Tejasri M., Santheesh K.D., Ramya M., Revathi K., Kumar R.G.A. // Int. J. Innov. Drug Discov., 2012, v.2, p.98.
- [14] Patro B.S., Adhikari S., Mukherjee T., Chattopadhyay S. // J. Med. Chem., 2006, v.2, p.407.
- [15] Гордон А., Форд Р. / Спутник химика. М., Мир, 1976, с.514.
- [16] Verhaar M.C., Stroes E., Rabelink T.J. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2002, v.22, p.6.
- [17] Moens A.L., Champion H.C., Claeys M.J., Tavazzi B., Kaminski P.M., Wolin M.S. // Circulation, 2008, v.117, p.1810.
- [18] Манукян З.О., Арутюнян Л.А., Мусаелян М.В., Мкрян Г.Г., Тавадян Л.А. // Хим. ж. Армении, 2015, т.68, с.183.
- [19] Tavadyan L.A., Manukyan Z.H., Harutyunyan L.H., Musayelyan M.V., Sahakyan A.D., Tonikyan H.G. // Antioxidants, 2017, v.6, p.22.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшицишћ рիմիшцшћ hшնцћи Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 541.127+543.98

ВЛИЯНИЕ ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА НА ГАЗОФАЗНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЦИКЛОГЕКСАНА В ОБЛАСТИ ХОЛОДНЫХ ПЛАМЁН

П.С.ГУКАСЯН

Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2 E-mail: petros@ichph.sci.am

Поступило 11 II 2019

Изучена реакция окисления циклогексана в области холодных пламён в стеклянном цилиндрическом реакторе, при общем давлении реагентов 200 *Торр* и температуре 550 *К*. Соотношение кислород/циклогексан менялось в пределах от 1 до 9. Постоянство давления в реакторе поддерживалось с помощью азота. Установлено, что характеристики процесса окисления циклогексана сильно зависят от концентрации кислорода. При этом особенно чувствительна к концентрации кислорода интенсивность холоднопламенных вспышек. При соотношении O₂:C₆H₁₂ = 1:9 холоднопламенные вспышки сливаются и процесс окисления переходит в область двухстадийного воспламенения. Установлено также, что кислород играет решающую роль в процессе разветвления цепей.

Рис. 2, табл. 1, библ. ссылок 12.

Нормальный и циклогексаны (*н*- и *ų*-гексаны) являются важными представителями алифатических линейных и циклических соединений. Они широко используются как составная часть автомобильного, дизельного и ракетного топлива, так и широко применяются в качестве химического сырья в нефтехимической промышленности [1-3]. Следует также отметить, что *н*- и *ų*-гексаны содержатся в различных углеводородных топливах, и, очевидно, их низкотемпературное горение должно иметь определенное воздействие на горение этих топлив, влияя не только на инициирование и развитие цепей, но и на разветвление в процессе горения, т.е. на скорость и полноту сгорания. Воздействие холодных пламен (ХП) циклогексана на горение топлива может быть более эффективным, поскольку они возникают при ещё более низких температурах и давлениях и характеризуются малым значением периода индукции и меньшими значениями продолжительности холоднопламенной вспышки [4].

В связи с вышесказанным понятен интерес к исследованию процессов окисления этих углеводородов с точки зрения создания новых химических и химико-технологических процессов [2].

Исследования по установлению феноменологических характеристик окисления циклогексана выявили несколько важных особенностей ХП этого углеводорода [5-8]. Установлено, что температурная зависимость предела появления холодного пламени по давлению не опиисывается единой экспоненциальной функцией.

Конкуренцией двух механизмов – низкотемпературного и высокотемпературного, объясняются такие явления, как стадийность и бифуркация в пределах фронта горения углеводородов [9].

Химия низкотемпературного окисления *и*-гексана [10] и *н*-гексана уточнена путём введения в существующий механизм альтернативных изомеризации реакций гидропероксида алкила макрорадикалов O_2QOOH , где Q – это скелет соответствующего углеводородного радикала [11, 12]. Дальнейший распад этого макрорадикала приводит к ряду реакций, характерных для этого типа промежуточного продукта с несколькими каналами получения продуктов. Именно скоростью распада этого макрорадикала определяется максимальная скорость общего процесса. Этот механизм был принят за основу многих недавно проведенных расчетов [13]. Такой подход означает, что роль кислорода на различных этапах развития процесса будет разной, в частности, она должна быть существенной в процессе разветвления. В работе [14] изучалось влияние кислорода на реакцию окисления циклогексана в условиях автоклава с перемешиванием. Результаты экспериментов и численного моделирования привели авторов к выводу о том, что в некотором диапазоне увеличения содержания кислорода повышаются скорость и селективность процесса.

В данной работе поставлена задача изучить окисление циклогексана при различных содержаниях кислорода и постоянном парциальном давлении циклогексана. Эта информация позволит установить роль кислорода на различных этапах развития процесса окисления ЦИКлических углеводородов.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводились на статической вакуумной установке в пирексовом цилиндрическом реакторе (d = 5 *см*, l = 14 *см*) со смесью μ -C₆H₁₂, O₂, N₂ при общем давлении реагентов 200 *Торр* и температуре 550 *К*. Соотношение кислорода к циклогексану менялось в пределах от

1 до 9. Постоянство давления в реакторе поддерживалось с помощью азота. Во всех экспериментах парциальное давление циклогексана было постоянным – 20 *Торр*. Такие параметры реакции были подобраны исходя из данных множества экспериментов с таким расчётом, чтобы обеспечить интенсивные холоднопламенные вспышки.

Схема экспериментальной установки подробно описана в [4]. Смесь углеводорода с кислородом и азотом заранее набиралась в стеклянный объем и во время опытов под нужным давлением быстро (одним импульсом) подавалась в заранее вакуумированный и нагретый реактор. Реактор обогревался электропечью. Точность поддержания температуры составляла 0.5 К. За ходом реакции следили как по саморазогреву (ΔT), так и по расходу углеводорода. Одновременно следили за изменением давления (ΔP) в ходе реакции. Кинетические закономерности изменения давления были изучены с помощью тонкого мембранного манометра. Согласно данным [4], кинетические кривые изменения давления и саморазогрева симбатны изменению скорости реакции. Саморазогревы, возникающие в результате ХП вспышек, регистрировались с помощью дифференциальной термопары, спаи которой заранее пассивировались [4]. Выходные напряжения с термопар подавались на клеммы потенциометра, велась автоматическая запись изменения температуры (ΔT) в реакторе. Углеводороды анализировались хроматографически на колонке, заполненной хроматоном с нанесенной жидкой фазой OV-17. Длина колонки 2 м, диаметр 2 мм, газ-носитель – азот, скорость газа-носителя 25 мл/мин, температура 433 К, детектор – пламенно-ионизационный. Использован нормальный циклогексан марки "Sigma Aldrich" чистотой 99+%, кислород – 99%, азот – 99%.

Результаты и их обсуждение

С целью получения воспроизводимых результатов реактор промывался 10% раствором плавиковой кислоты с последующей сушкой, в реакторе многократно проводился процесс окисления данного углеводорода в высокотемпературной области.

В сводной таблице представлены основные характеристики – время задержки (t), изменение максимального давления (ΔP), изменение максимальных разогревов (ΔT_1 и ΔT_2), низкотемпературного XII горения циклогексана для различных составов реагирующей смеси. Эксперименты проводились при постоянной начальной температуре реактора, равной 550 *K*, и общем давлении реагентов 200 *Торр* (лишь в одном случае общее давление реагентов составляло 220 *Торр*, последняя строка таблицы).

Таблица

Соста	в смеси, Та	opp	t, <i>c</i>	ΔP, <i>Topp</i>	$\Delta T_1, K$	$\Delta T_2, K$
P _{C6} H ₁₂	P _{O2}	P _{N2}	-	-	-	-
20	20	160	40	5	12	15
20	30	150	36	5	13	18
20	40	140	30	7	16	21
20	60	120	26	9	20	23
20	100	80	22	15	32	25
20	140	40	18	19	50	27
20	180	_	16	23	62	2 стад.
20	200	-	14	_	-	воспл.

Характеристики XII горения циклогексана для различных составов реагирующей смеси

Экспериментально полученные кинетические кривые зависимости саморазогревов (ΔT) от времени (τ) в реакции окисления циклогексана для трёх составов реагентов (кр. 1 – $P_{C_6H_{12}}$ = 20, P_{O_2} = 20, P_{N_2} = 160 *Topp*; кр. 2 – $P_{C_6H_{12}}$ = 20, P_{O_2} =100, P_{N_2} = 80 *Topp*; кр. 3 – $P_{C_6H_{12}}$ = 20, P_{O_2} = 180, P_{N_2} = 0 *Topp*) приведены на рис. 1.

Видно, что процессы во всех случаях характеризуются двумя XП вспышками с периодами индукции 38, 22 и 16 c, соответственно. При этом меняются также интенсивность и время задержки между вспышками. В условиях кривой 3 время задержки между вспышками не превышает 1 c, в то время как в условиях кривой 1 оно превышает 20 c. Видно также, что в условиях кривой 3 процесс окисления из области XП переходит в область двухстадийного воспламенения. Отметим также, что при этом сильно меняется расход циклогексана. В условиях кривой 3 расход циклогексана достигает 98%.



Рис. 1. Зависимость саморазогревов (ΔT) от времени (τ) при окислении циклогексана $P_{C_6H_{12}}$ = 20 *Торр*. T_p = 558 *K*: 1 – P_{O_2} = 20, 2 – P_{O_2} = 100, 3 – P_{O_2} = 180 *Торр*.

В условиях повышения парциального давления кислорода до 200 *Торр*, а общего давления реагентов до 220 *Торр* процесс окисления из области ХП воспламенения переходил в область теплового воспламенения (последняя строка таблицы). Образующаяся вследствие взрыва ударная волна из реактора через узкую трубку продвигается и, несмотря на низкое давление, вызывает взрыв на поверхности ртути в ртутном манометре.

На рис. 2 кривыми 1 и 2 представлены значения обратного времени задержки 1/т (кр. 1) и максимального разогрева (кр. 2) при различных парциальных давлениях кислорода и постоянной концентрации циклогексана.



Рис. 2. Зависимость саморазогревов (Δ T) (кр. 1) и значения обратного времени задержки 1/ τ (кр. 2) от парциального давления кислорода при окислении циклогексана $P_{C_6H_{12}}$ = 20 *Торр* и T_p = 550 *К*.

Данные рис. 2 и сводной таблицы свидетельствуют об относительно большей чувствительности процесса окисления к концентрации кислорода в области максимальной скорости реакции (кр. 2), нежели в области медленной реакции (кр. 1). Для большей наглядности на рис. 2 кривые 1 и 2 представлены в усреднённом виде. Видно, что в первом случае зависимость от концентрации кислорода линейная, а во втором – экспоненциальная.

Наблюдаемая зависимость реакционной способности смесей от концентрации кислорода, по всей вероятности, связана со скоростями зарождения и разветвления реакционных цепей. Отметим, что зарождение цепей при низкотемпературном окислении углеводородов происходит гетерогенно. В этом случае основная роль принадлежит процессам адсорбции и взаимодействия углеводородов и кислорода с поверхностью реактора. Именно поэтому значения обратного времени задержки $1/\tau$ (кр. 1) примерно линейно зависят от концентрации кислорода. В настоящее время реакция разветвления цепей у алканов связывается с реакциями изомеризации и распада гидропероксида алкила макрорадикалов O₂QOOH [12]. Разработан простой кинетический механизм, иллюстрирующий условия, при которых добавление второго O₂ в радикал увеличивает общее количество радикалов.

Теория переходного состояния использовалась для характеристики безбарьерных переходных состояний для реакций присоединения O₂ + QOOH. Понятно, что общая скорость реакции распада этого макрорадикала является функцией как природы соответствующего углеводорода, так и количества кислорода.

ՎՄՍԿԺՇՈԼԻՎԵ ԴՄՎՈԵՅՎՈՆԵՔԱՆ ՄՄՄՆՆՇ ԱԿԵՂԱՐ ՎԾԱԱԳԹ ԳԱԶԱՖԱԶ ՕՔՍԻԴԱՇՄԱՆ ՎՐԱ ՍԱՈՐ ԲՈՅԵՐԻ ՏԻՐՈՒՅԽ

Պ. Ս. ՂՈԻԿԱՍՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է ցիկլոՀեջսանի ցածր ջերմաստիճանային օջսիդացման ռեակցիան ապակե գլանաձև ռեակտորում, սառը բոցերի տիրույԹում 558 K ջերմաստիճանում և գումարային 200 Տորը Հաստատուն **մնչման պայմաններում։ Թ**Թվածնի Հարաբերակցու-Թյունը ցիկլոՀեքսանին փոխվել է 1-9 տիրույԹում։ Ռեակտորում Հաստատուն ճնչումը պաՀպանվել է գաղային ազոտի օգնությամբ։ Միայն մեկ դեպքում ռեակցիան ուսումնասիրվել է նաև 220 Տորը ճնչման պայմաններում։ Ցույց է տրվել, որ փորձերի միևնույն պայմաններում ցիկլոՀեքսանի օքսիդացման ռեակցիայի արագությունը թթվածնի Հարաբերությանը, մեծացմանը գուգընթաց, օջսիդացման ռեակցիայի արագությունը աճում է էքսպոնենցիալ օրենքով, իսկ ինդուկցիոն տիրույթը փոքրանում է գծայնորեն: Ցույց է տրվել նաև, որ ԹԹվածին/ցիկլոՀեքսան 1/9 ՀարաբերակցուԹյան դեպքում սառը բոցային բռնկումները միաձուլվում են և ռեակցիան սառը բոցերի տիրույԹից անցնում է երկստադիանոց տիրուլԹ: Այն դեպքում, երբ ռեակցիան տարվել է 220 Տորը ճնչման պայմանում, ռեակցիան սառը բոցերի տիրույթից անցել է ջերմային բոցավառման տիրուլթ: Աչխատանքում այս երևուլթը բացատրվել է ճյուղավորման ռեակցիայի վրա ԹԹվածնի կրկնակի աղդեցուԹյամբ: Ստացված արդյուն քները կարող են օգտակար լինել ցիկլոՀեքսանի Հավելումներով, այլ ածիածինների ցածր ջերմաստիճանային օքսիդացման ռեակցիաների խԹանման Համար:

THE EFFECT OF OXYGEN PARTIAL PRESSURE ON THE GAS-PHASE OXIDATION OF CYCLOHEXANE IN THE FIELD OF COLD FLAMES

P. S. GUKASYAN

 A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA 5/2, P. Sevak Str., Yerevan 0014, Armenia E-mail: petros@ichph.sci.am

Normal- and cyclo-hexanes (*n*- and *c*-hexanes) are important representatives of aliphatic linear and cyclic compounds. They are used as an integral part of automotive, diesel and rocket fuels; at the same time they are widely used as chemical raw materials

in the petrochemical industry. It should also be noted, that *n*- and *c*-hexanes are contained in various hydrocarbon fuels and, obviously, their low-temperature combustion should have a definite effect on the combustion of these fuels: not only on the initiation and development of the chains, but also on the branching of the combustion process, that is, on the speed and completeness of combustion.

In the present work, the oxidation reactions of cyclohexane were studied in the region of cool flames (CF) in a cylindrical glass reactor with a total pressure of 200 *Torr* and a temperature of 550 *K*. The oxygen/cyclohexane ratio varied from 1 to 9. The pressure in the reactor was kept constant with gas-nitrogen. In all experiments, the partial pressure of cyclohexane was kept constant with an even 20 *Torr*.

It is established that the parameters of the reaction of cyclohexane oxidation strongly depend on the concentration of oxygen. In particular, the intensity of cool-flare flashes is sensitive to the oxygen concentration. At a ratio of 1/9, the cool-flame flares merge, and the oxidation process proceeds to the region of two-stage ignition. We also note that the consumption of cyclohexane varies greatly – at a ratio of 1/9, the consumption of cyclohexane reaches 98%.

It is also established that oxygen plays a crucial role in the process of branching chains. Thus, the results obtained can serve as a basis for the use of cyclohexanes as doping additives to intensify the processes of low-temperature oxidation of the simplest, more passive, hydrocarbons.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Owen K., Golley T. Automative Fuels Reference Book. Warendale. PA, 1995, 530 p.
- [2] Buda F., Heyberger B., Fournet R., Glfude P.A. // Energy & Fuels, 2006, v. 20, №2, p.1450.
- [3] Northup Grumman Diesel Fuel Oils. X Report NGMS-232 PPS. January. 2004, 253 p.
- [4] Гукасян П.С. // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 315.
- [5] Манташян А.А., Шагинян Ш.Э. // Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, №4, с.843.
- [6] Манташян А.А., Шагинян Ш.Э. // Горение и плазмохимия, 2007, т.5, № 3, с.164.
- [7] Манташян А.А., Шагинян Ш.Э. // Хим. ж. Армении, 2007, т.60, №5, с.906.
- [8] Шагинян Ш.Э. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №2, с.251.
- [9] Ксандопуло И.Г. // Химическая физика, 2011, т. 30, № 8. с. 83.
- [10] Orme J.P., Curran H.J., Simmie J.M. // J.Phys. Chem. A, 2006, v. 110, p.114.
- [11] Dzanga K., Banyona C., Cuarana H.J. // Combustion & Flame, 2015, v. 162, Ne6, p. 4194.
- [12] Yang F., Den F., Chjan P.A. // Energy & Fuels, 2016, v. 20, No6, p. 5130.
- [13] Гукасян П.С. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с 477.
- [14] Javic R., Ramachandran R.A., Dudukovic P. // Ind. Chem.Research, 2009, v. 48, №17, p.7986.
- [12] Yang F., Den F., Chjan P.A. // Energy & Fuels, 2016, v. 20, No6, p. 5130.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

 Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդեи

 Химический журнал Армении
 72, №1-2, 2019
 Chemical Journal of Armenia

УДК 544.353.3+543.42

ОБРАЗОВАНИЕ АССОЦИАТОВ ХЛОРОФИЛЛА В РАСТВОРАХ АЦЕТОНА И ЭТАНОЛА

С. А. АПОЯН, А. М. ОГАНИСЯН, С. М. ВАРДАПЕТЯН и Г. Ф. МКРТЧЯН

Ереванский государственный университет Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1 E-mail: svapoyan@ysu.am

Поступило 15 VI 2018

Изучено изменение удельной электропроводности и относительной вязкости хлорофилла и его производных в зависимости от концентрации хлорофилла. При высокой концентрации хлорофилла наблюдается отклонение от прямолинейности, обусловленное образованием ассоциатов. Двух- и трехмерные проекции флюоресценции хлорофилла доказывают наличие ассоциатов в концентрированных растворах хлорофилла. В зависимости от природы растворителя ассоциаты образуются при разных концентрациях хлорофилла.

Рис.11, библ. ссылок 10.

Из литературы известно, что хлорофилл и его производные обладают антибактериальными и антиоксидантными свойствами, например, фармацевтический препарат «Хлорофиллипт», который обладает противовоспалительным действием. Он используется в медицине и ветеринарии при лечении онкологических заболеваний как средство фотоддинамической терапии, а в косметологии и производстве парфюмерии – в качестве природного пигмента [1].

Принимая во внимание структурную особенность хлорофилла (металлический комплекс порфирина, который имеет большую молекулярную симметрию D-4h и двойные связи), ведутся работы по использованию хлорофилла в солнечных батареях. Однако хлорофилл, извлеченный из растений, под светом легко реструктурирует. Исследования показали, что стабильность хлорофилла высока в присутствии других пигментов (каротиноидов) растительной клетки [2]. В литературе мало публикаций о физико-химических свойствах хлорофилла в разных растворителях [3]. Поэтому извлечение хлорофилла из растений в разных растворителях, а также изучение физико-химических свойств этих растворов представляют научный и практический интерес.В настоящей работе изучены этанольные и ацетоновые растворы хлорофилла, извлеченные из шпината.

Экспериментальная часть

Экстракты хлорофилла и его производные получали из шпината [4, 5]. Листья шпината измельчали и, чтобы избавиться от водорастворимых компонентов, предварительно настаивали в дистиллированной воде, затем фильтровали, фильтрат сушили и делили на две равные части. К одной части добавили 96% ацетон, а ко второй – 96% этанол. Удельную электропроводность измеряли с использованием прибора "Jenwey 4330" (ошибка $5 \times 10^{-5} C/cm$). Электронные спектры поглощения регистрировались с использованием спектрометра "Specord-50". Флуоресценцию растворов исследовали с помощью флуоресцентного спектрофотометра "Cary Eclipse". Вязкость измеряли при помощи вискозиметра "Ubelloday" при температуре 298 К. Концентрацию хлорофилла в растворах определяли сухим остатком и спектрофотометрически. Исследование проводили в малоосвещенном помещении при комнатной температуре.

Обсуждение результатов

На рис. 1 представлены спектры электронного поглощения водного и этанольного экстрактов листьев шпината. Кривая 1 на рис.1 показывает зависимость оптической плотности водного экстракта листьев шпината от длины волны поглощения, имеющей два максимума – 263 и 335 *нм*, что соответствует поглощению флавоноидов.



Рис. 1. Спектры электронного поглощения водного (1) и этанольного (2) экстрактов листьев шпината.

Кривая 2 на рис. 1 представляет зависимость оптической плотности этанольного экстракта листьев шпината от длины волны поглощения, где максимумы на длинах волн 263 и 335 *нм* также соответствуют поглощению флавоноидов. Поглощения, наблюдаемые в диапазоне 400-1000 *нм*, относятся к хлорофиллу и его производным.

На рис. 2 и 3 представлены спектры электронного поглощения ацетонового и этанольного растворов хлорофилла и его производных.



Рис. 2. Зависимость оптической плотности ацетонового раствора хлорофилла от длины волны при разных концентрациях хлорофилла, *ма/ мл*: 1- 2.16;2-4.27; 3-6.2

Спектры поглощения ацетонового раствора хлорофилла имеют максимумы на слое Сори при 432 и 454 *нм* и в Q-слое при 615 и 662 *нм* длины волны (см. рис. 2). Этанольные растворы хлорофилла имеют максимумы на слое Сори при 434 и 465 *нм* и в Q-слое на длине волны 614 и 665 *нм* (рис. 3). Значения полученных максимумов соответствуют данным, представленным в литературе [6].



Рис. 3. Зависимость оптической плотности этанольного раствора хлорофилла от длины волны при разных концентрациях хлорофилла, *ма/мл*:1-1.2;2-2.4;3-4.8.

На основании полученных спектральных данных были рассчитаны количества хлорофилла a, b и каротиноидов в исследуемых растворах по методике, описанной в работе[7].

В этанольном растворе:

 $\begin{array}{l} C_{a}(\mathcal{M2}/\mathcal{M1}) = 13.36 D_{664.1} - 5.19 D_{648.6} \\ C_{6}(\mathcal{M2}/\mathcal{M1}) = 27.43 D_{648.6} - 8.12 D_{664.1} \\ C_{\kappa ap.}(\mathcal{M2}/\mathcal{M1}) = (1000 A_{470} - 2.13 C_{a} - 97.64 C_{6})/209 \end{array}$

В ацетоновом растворе:

 $C_a(M2/M2) = 11.24D_{661.6} - 2.04D_{644.8}$

 $C_6(M2/MR) = 20.13D_{644.8} - 4.19D_{661.6}$

 $C_{\text{kap.}}(M2/Mn) = (1000A_{470} - 1.90C_a - 63.14C_6)/214,$

где C_a , C_b , и C_{kap} – концентрация хлорофиллов a, b и каротиноидов, *мг/л*; D – оптическая плотность при длине волны в формуле.

Закономерности образования ассоциатов в экстрактах хлорофилла изучены методами кондуктометрии, вискозиметрии и флуоресцентной спектроскопии.

На рис. 4 показаны зависимости удельной электропроводности ацетонового (кр.1) и этанольного (кр.2) растворов хлорофилла от концентрации хлорофилла. Из рисунка видно, что есть отклонение от прямолинейности, указывающее на изменение физико-химических свойств растворов. В то же время отклонение от прямолинейности у ацетонового раствора хлорофилла начинается в более низких концентрациях хлорофилла(5 *мг/мл*), чем этанольного раствора (10 *мг / мл*) (ε (C₂H₅OH) = 27, ε (C₃H₆O) = 21).



Рис. 4. Зависимость удельной электропроводности от концентрации хлорофилла в ацетоновом (1) и этанольном (2) растворах.

Для объяснения полученных закономерностей исследовали вязкость этих растворов.

Кривые, выражающие зависимости относительной вязкости от концентрации хлорофилла, приведены на рис. 5, из которого видно, что отклонение от прямолинейности относительной вязкости наблюдается практически при той же концентрации, что и в случае электропроводности.



Рис. 5. Зависимость относительной вязкости растворов от концентрации хлорофилла в ацетоновом (1) и этанольном (2) растворах.



Рис. 6. Зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации хлорофилла в ацетоновом растворе, *ма/мл* :1- 0.25; 2-0.5; 3 -1.0; 4- 2.0; 5-4.27; b- 1-5.75; 2-7.79; 3-12.1.

Следовательно, одной из причин такой картины изменения электропроводности является изменение вязкости, что связано с образованием ассоциатов [8]. Нами была изучена флуоресценция хлорофилла в экстракте. Длина волны возбуждаемого света 425 *нм*.



Рис. 7. Зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации хлорофилла в этанольном растворе, *ма / мл*: a- 1- 1.2; 2-2.4; 3-4.8;b- 1-9.6, 2-11.3, 3-19.

В растворе хлорофилл флуоресценцирует в диапазоне от 650 до 750 *нм*. На рис. 6 и 7 показаны зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации хлорофилла в ацетоновом и этанольном растворах. В зависимости от образования ассоциатов максимумы поглощения сдвигаются в длинноволновую область спектра [9,10].



Рис. 8. 3D-изображение зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации хлорофилла в ацетоновом растворе, *ма/мл*: а– 1.0; b– 7.79.

Спектры флуоресценции показывают, что в случае более низких концентраций хлорофилла (рис.6-а и 7-а) интенсивность флуоресценции возрастает с увеличением концентрации, а в случае относительно высоких концентраций хлорофилла (рис.6-b и 7-b) с увеличением концентрации интенсивность флуоресценции уменьшается, т.е. происходит тушение флуоресценции.



Рис. 9. 3D-изображение зависимости флуоресценции от концентрации хлорофилла в этанольном растворе, *ме/мл*: а -2.4; b -11.3.



Рис. 10. Значения удельной электропроводности (1) и интенсивности флуоресценции (2) при различных концентрациях хлорофилла в ацетоновом растворе.

Это хорошо видно в трехмерном изображении флуоресценции хлорофилла в ацетоновом (рис. 8) и этанольном (рис. 9) растворах.

При сравнении изменения интенсивности флуоресценции хлорофилла с изменением удельной электропроводности (рис. 10 и 11) наблюдается одинаковая закономерность, т.е. отклонение от прямолинейности начинается с той же концентрации хлорофилла.



Рис. 11. Значения удельной электропроводности (1) и интенсивности флуоресценции (2) в различных концентрацих хлорофилла в этанольном растворе.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что образование ассоциатов хлорофилла зависит от полярности растворителя. В неполярных растворителях зеленые пигменты существуют обычно в ассоциативной форме. Показано, что при образовании ассоциатов меняются электропроводность и вязкость растворов хлорофилла. Наблюдаются также тушение сигнала флуоресценции хлорофилла и смещение максимума в длинноволновую область. Установлено, что изменения электропроводности, вязкости и тушение флуоресценции начинаются при одинаковой концентрации хлорофилла в растворе.

ԱՍՈՅԻԱՏՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ ՔԼՈՐՈՖԻԼԻ ԱՑԵՏՈՆԱՅԻՆ ԵՎ ԷԹԱՆՈԼԱՅԻՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐՈՒՄ

Ս. Տ. ԱՓՈՅԱՆ, Ա. Մ. ՏՈՎՏԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ս. Մ. ՎԱՐԴԱՊԵՏՅԱՆ և Գ. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

Աչխատանջում ուսումնասիրված է սպանախից էջստրակցված ջլորոֆիլի և նրա ածանցյալների տեսակարար էլեկտրաՀաղորդականուԹյան և Հարաբերական մածուցիկուԹյան կախվածուԹյունը: Ցույց է տրված, որ դրանջ ջլորոֆիլի բարձր կոնցենտրացիայի դեպջում չեղվում են ուղղագծուԹյունից, որը, ըստ ջլորոֆիլի ֆլուորեսցենցիայի 2D և 3D պրոեկցիաների, պայմանավորված է ասոցիատների առաջացումով: ԼուծույԹներում էլեկտրաՀաղորդականուԹյան և մածուցիկուԹյան փոփոխուԹյունը սկսվում է ջլորոֆիլի այն կոնցենտրացիայից, որից սկսած նկատվում է ֆլուորեսցենցիայի մարումը: Կախված լուծիչի բնույԹից, ասոցիատները առաջանում են ջլորոֆիլի տարբեր կոնցենտրացիաներում:

FORMATION OF CHLOROPHYLL ASSOCIATES IN ACETONE AND ETHANOL SOLUTIONS

S. H. APOYAN, A. M. HOVHANNISYAN, S. M. VARDAPETYAN and G. F. MKRTCHYAN

Yerevan State University 1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia E-mail: svapoyan@ysu.am

The changes in the specific electrical conductivity and the relative viscosity of chlorophyll and its derivatives were studied. It was shown that the electrical conductivity and viscosity depends on the concentration of chlorophyll. At a high concentration of chlorophyll, a deviation from straightness is observed, which is due to the formation of associations. 2D and 3D projections of fluorescence of chlorophyll prove the presence of associations. The changes in electrical conductivity, viscosity and fluorescence quenching start at the same concentration of chlorophyll in a solution. Depending on the nature of the solvent, associations are formed at different concentrations of chlorophyll.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Андрианова Ю.Е., Тарчевский И.А. Хлорофилл и продуктивность растений. М., Наука, 2000, с. 135.
- [2] Vatsala T.M., Rekha R. // Indian Journal of Science and Technology, 2013, v. 6, Issue 2, p. 97.
- [3] Naimushina L.V., Karaseva A.Yu., Chesnokov N.B. // Journal of Siberian Federal University, Chemistry, 2012, v. 3, p. 281.
- [4] Sandiningtyas R.D., Suendo V. / Proceedings of the Third International Conference on Mathematics and Natural Sciences, ICMNS, 2010, p. 859.
- [5] Ching-Y.H., Chao Pi-Yu, Shene-Pin Hu, Chi-Ming Yang // Food and Nutrition Sciences, 2013, v. 4, p. 1.
- [6] Dikio E.D. Isabirye D.A. // Chem. Soc. Ethio, 2008, v. 22(2), p.301.
- [7] Hartmut K. // Current Protocols in Food Analytical Chemistry, 2001, F4.3.1-F4.3.8.
- [8] Антонов В.И., Ягодин В.И. // Химия растительного сырья, 2006, №2, с. 47.
- [9] Pandey J.K., Srivastava P., Yadav R.S. // International Journal of Spectroscopy, 2012, v. 27, Issue 4, p. 206.
- [10] Wang H., Hengstermann T., Loquay K.D., Reuter R., Willkomm R. // EARSel Advances in remote sensing, 1995, v. 3, №3, p.112.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես
Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 54.057: 546.284+546.42'284+549.671/.64 +544.344.016.2:543.572.3+543.442.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ОРТОСИЛИКА СТРОНЦИЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОСИЛИКАГЕЛЯ, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ СЕРПЕНТИНОВ

А. А. БЕГЛАРЯН^{1,2}, С. А. МЕЛИКЯН¹, Н. О. ЗУЛУМЯН¹, А. М. ТЕРЗЯН¹ и А. Р. ИСААКЯН¹

¹ Институт общей и неорганической химии им. М. Г. Манвеляна НАН Республики Армения Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна 2-ой пер., д. 10 Факс: (374-10) 231275 E-mail: hayk_b@ysu.am ² Ереванский государственный университет Армения, 0025, Ереван, А. Манукяна, 1

Поступило 28 VIII 2018

Исследовано взаимодействие в водной среде между гидросиликагелем, выделенным из серпентинов $(Mg(Fe))_6[Si_4O_{10}](OH)_8$, гидроксидом натрия NaOH и хлоридом стронция SrCl₂, мольное соотношение которых SiO₂:NaOH:SrCl₂ составляло 1:8:2. Экспериментально установлено, что перемешивание в условиях атмосферного давления в течение 15 *мин* кипящей водной суспензии, приготовленной из указанных реагентов, приводит к осаждению гидратированной формы силиката стронция Sr₃Si₂O₇·3H₂O, который при нагреве после удаления кристаллической воды в области температур 300–350°C сразу начинает кристаллизоваться в ортосиликат стронция Sr₂SiO₄. Для получения хорошо оформленной кристаллической монофазы Sr₂SiO₄ необходимо синтезированный промежуточный продукт подвергнуть или одночасовой термообработке при 550 °C, или получасовой при 650°C. Обжиг при более высоких температурах способствует образованию дополнительной фазы метасиликата стронция SrSiO₃.

Рис. 4, библ. ссылок 18

Среди силикатов стронция особое внимание привлекает ортосиликат стронция Sr_2SiO_4 . Благодаря наличию изолированных тетрагональных SiO_4 групп в его структуре он отличается стабильной кристаллической структурой, механической прочностью и высокотемпературной стабильностью [1-7]. Sr_2SiO_4 также является идеальной матрицей для внедрения в его кристаллическую решетку ионов редкоземельных и пе-
реходных металлов, что делает его перспективным материалом для изготовления люминофоров. Традиционным методом получения Sr_2SiO_4 и люминофоров на его основе является твердофазный высокотемпературный синтез (1200°С и выше), основанный на многочасовом отжиге карбоната стронция $SrCO_3$ с диоксидом кремния SiO_2 [5-11]. Однако этот метод не только не обеспечивает образование наноразмерых частиц, но и не способствует равномерному распределению их как по размерам, так и по внедряемым ионам в структуру Sr₂SiO₄. В связи с этим в последнее время наиболее широкое распространение находят исследования, направленные на синтез ортосиликата стронция золь-гель методом, основанным на получении промежуточной твердой фазы в водной среде взаимодействием соли стронция (нитрат стронция Sr(NO₃)₂ или хлорида стронция SrCl₂) с кремнеземсодержащим реагентом, и дальнейшим отжигом полученных веществ [12-15]. Следует отметить, что в большинстве случаев в качестве кремнеземсодержащего реагента используется тетраэтоксисилан Si(OC_2H_5)4, который в водных растворах минеральных кислот во время гидролиза имеет склонность к поликонденсации, что весьма нежелательно, поскольку наличие мономерных ортосиликатных анионов в растворе является ключевым условием для дальнейшего образования Sr₂SiO₄ при низких температурах. Для предотвращения процесса поликонденсации на промежуточной стадии в раствор вводят различные органические добавки, что весьма усложняет всю процедуру получения Sr_2SiO_4 и люминофоров на его основе.

С помощью нового подхода к кислотной обработке дегидратированных серпентинитов удается выщелачиванием выделить из структуры серпентиновых минералов силикатные анионы различной сложности вплоть до ортосиликатных анионов $[SiO_4]^{4-}$, и перевести их в раствор в виде кремниевых кислот наряду с соединениями железа и магния [16, 17]. При нагреве полученного раствора до 90°С поликонденсация кремниевых кислот приводит к формированию гидросиликатных силикатных единиц, включая первичные [SiO₄] группы, связанные друг с другом сравнительно слабыми Si–O(Si) связями [18], поскольку Si–O(Si) связи, возникающие между силикатными анионами во время поликонденсации, слабее, чем первичные связи, изначально существующие внутри силикатных единиц, возникших в магме.

Принимая во внимание наличие [SiO₄] групп в структуре данной формы аморфного SiO₂, являющегося составляющей синтезированного гидросиликагеля, представляется возможным использовать его в качестве кремнеземсодержащего реагента для синтеза ортосиликатных соединений вместо тетраэтоксисилана и разработать новый способ их получения. Применение его в качестве исходного реагента позволит исключить вовлечение органических добавок, что не только упростит методику получения промежуточных соединений, но и понизит температуру твердофазного синтеза конечных продуктов.

В данной работе с помощью методов рентгенофазового (РФА) и дифференциально-термического (ДТА) анализов исследуется промежуточная твердая фаза, образующаяся в водной среде взаимодействием хлорида стронция и выделенного из серпентиновых минералов гидросиликагеля в присутствии гидроксида натрия, и ее термическое превращение в силикаты стронция, в частности, в ортосиликат стронция.

Экспериментальная часть

В качестве кремнезема использовали гидросиликагель SiO₂ (5.8%), полученный по разработанной методике [16] из образца серпентинита, взятого с месторождения Шоржа (Армения). В ходе эксперимента использовались гранулы реактива NaOH и химический реактив гексагидрата хлорида стронция SrCl₂.6H₂O производства фирмы «Sigma-Aldrich».

В реакционный сосуд вносили одновременно навеску гидросиликагеля, NaOH и SrCl₂.6H₂O. Исходные реагенты брали в мольном соотношении SiO₂:NaOH:SrCl₂, равном 1:8:2, из расчета 4 моля NaOH для взаимодействия с 1 молем SiO₂ и еще 4 моля NaOH для 2 молей SrCl₂. Затем добавляли дистиллированную воду в таком количестве, чтобы Т:Ж составляло 1:15. После чего полученный раствор нагревали до температуры кипения и одновременно перемешивали приводной мешалкой в течение 15 мин. Из полученной суспензии фильтрованием через бумажный фильтр отделяли гелеобразную массу, которую затем промывали дистиллированной водой для удаления Na⁺ и Cl⁻ ионов и выдерживали при температуре 80–100°С в течение 24 ч в сушильном шкафу КВС G-100/250 производства фирмы Premed (Варшава, Польша). Полученное вещество подвергали РФА и ДТА от комнатной температуры до 1000°С. Затем промежуточный продукт подвергали получасовой термообработке при различных температурах в диапазоне от 350 до 1000°С. Значения температур обжига устанавливали и контролировали с помощью муфельной печи "Wise Therm F digital" (China). После чего данный образец выдерживали при 550°С в течение 30, 60 и 90 мин

ДТА проводили на дериватографе "DERIVATOGRAPH Q – 1500 D" фирмы МОМ (Венгрия) в среде атмосферы со скоростью нагрева 10° С·*мин*⁻¹. РФА осуществляли в СиКа-излучении на дифрактометре "ДРОН-3" (Россия) с использованием никелевого фильтра. Съемку проводили в интервале углов $2\theta = 8-80^{\circ}$ при 22°С на воздухе. Скорость движения счетчика 2 *град*·*мин*⁻¹. Все рефлексы отражения расшифрованы и идентифицированы с помощью компьютерной базы данных JCPDS–ICDD 2004 года.

Обсуждение результатов

Рентгенофазовый анализ образца, высушенного при 100°С, показал, что перемешивание в течение 15 *мин* кипящего водного раствора, приготовленного из выделенного из серпентинов гидросиликагеля, NaOH и SrCl₂, мольное соотношение которых SiO₂:NaOH:SrCl₂ составляет 1:8:2, приводит к осаждению гидратированной формы силиката стронция типа Sr₃Si₂O₇·3H₂O (3SrO· 2SiO₂·3H₂O). Доказательством этого являются дифракционные пики, соответствующие Sr₃Si₂O₇·3H₂O (Card N^oO6– 0424), на рентгенограмме синтезированного промежуточного образца (рис. 1).



Рис. 1. Дифрактограмма образца, синтезированного перемешиванием в течение 15 *мин* кипящей водной суспензии, приготовленной из SiO₂, NaOH и SrCl₂, взятых в мольном соотношении 1:8:2. 20 угол Брэгга (*град*)

Рис. 2. Кривые DTA, DTG и TG образца Sr₃Si₂O₇·3H₂O, осажденного перемешиванием в течение 15 *мин* кипящей водной суспензии, приготовленной из SiO₂, NaOH и SrCl₂, взятых в мольном соотношении 1:8:2.

На кривой ДТА (DTA) промежуточного осадка, состоящего из Sr₃Si₂O₇· 3H₂O, в области низких температур 250–350°C наблюдается эндотермический эффект, обусловленный выделением кристаллической воды, и один слабый экзотермический пик выше 750°C (рис. 2). Термогравиметрическая кривая (TG) показывает, что эндотермический

процесс протекает с потерей массы, в то время как экзотермический процесс имеет место без каких-либо массовых изменений (рис. 2). Несмотря на то, что кривая ДТА демонстрирует один эндотермический пик с минимумом при 310.8°C, дифференциальная термогравиметрическая кривая (DTG) обнаруживает второй эндотермический эффект в форме плеча при более высокой температуре 331.9°C, что свидетельствует о двухстадийном выделении связанной воды из синтезированного $Sr_3Si_2O_7$ ·3H₂O (рис. 2).



Рис. 3. Дифрактограммы образцов Sr₃Si₂O₇·3H₂O, термообработанных при разных температурах в интервале от 350 до 1000 °C. O– Sr₂SiO₄; ▼– SrSiO₃.

Для выяснения всех термически индуцированных процессов и фазовых превращений, протекающих в промежуточном соединении при нагреве, был проведен детальный РФА анализ образцов $Sr_3Si_2O_7$ ·3H₂O, полученных после термообработки при различных температурах в диапазоне от 350 до 1000°С.

В образце Sr₃Si₂O₇·3H₂O после выделения связанной воды уже при температуре 350°C начинают формироваться кристаллы ортосиликата стронция, кристаллизация которых продолжается при нагреве до 650°C. Об этом можно судить по появлению дифракционных пиков, характерных для Sr₂SiO₄, на рентгенограмме образца, полученного после обработки при 350°C, и по постепенному возрастанию их интенсивности при нагреве до 650°C (рис. 3). Следует отметить, что дальнейший нагрев выше 650°C не приводит к существенным изменениям в интенсивностях рефлексов, вызванных образованием ортосиликата стронция 38 (рис. 3). Однако при нагреве образца до 750°С рядом с дифракционными пиками ортосиликата стронция сразу появляются интенсивные рефлексы отражения, свойственные метасиликату стронция SrSiO₃ (рис. 3). С повышением температуры кристалличность SrSiO₃ улучшается, о чем свидетельствует увеличение их интенсивности (рис. 3).

Особое внимание на себя обращает тот факт, что при нагреве до 350° С после удаления связанной воды из образца Sr₃Si₂O₇·3H₂O сразу начинают формироваться кристаллы ортосиликата стронция. Согласно результатам ДТА, все эти фазовые переходы в температурном интервале от 350 до 800°С протекают без каких-либо тепловых явлений и массовых изменений (рис. 2). Из экспериментальных данных следует, что на кривой DTA промежуточного образца Sr₃Si₂O₇·3H₂O слабый экзотермический пик в области 800°C вызван только процессом образования метасиликата стронция SrSiO₃ (рис. 2), который, в свою очередь, до 750°С находится в аморфном состоянии, в виду чего и не прослеживается на дифрактограммах исследуемого образца до указанной температуры (рис. 3). Что касается ортосиликата стронция, то его кристаллы начинают сразу зарождаться в образце Sr₃Si₂O₇·3H₂O после удаления кристаллической воды, без разрыва связи за счет перегруппировки готовых ортосиликатных единиц, существующих в интермедианте, и дальнейший нагрев до 650°С способствует улучшению его кристаллизации.

Из результатов РФА можно заключить, что термообработка образца $Sr_3Si_2O_7$ ·3H₂O в течение 30 *мин* при 650°C способствует образованию монофазы Sr_2SiO_4 .



Рис. 4. Дифрактограммы образца $Sr_3Si_2O_7$ · $3H_2O$, выдержанного при 550°C в течение разных промежутков времени. $O-Sr_2SiO_4$.

Сопоставляя рефлексы отражения на рентгенограммах образца $Sr_3Si_2O_7$ · $3H_2O$, выдержанного при 550°C в течение 30, 60 и 90 *мин* (рис. 4), с предыдущими (рис. 3), нельзя не заметить, что данный образец, подвергнутый одночасовой термообработке при 550°C, демонстрирует дифракционные пики, по интенсивности равные рефлексам, зарегистрированным для $Sr_3Si_2O_7$ · $3H_2O$, выдержанного при 650°C в течение

30 *мин*. При более длительном отжиге их интенсивность не изменяется. Эти данные показывают, что одночасовая обработка данного образца при 550°C также способствует образованию кристаллической монофазы ортосилиата стронция; при этом увеличение длительности термообработки нецелесообразно, т. к. не приводит к улучшению кристалличности Sr_2SiO_4 .

Анализируя полученные данные, можно заключить следующее. Перемешивание в течение 15 *мин* кипящей водной суспензии, приготовленной из гидросиликагеля, заранее полученного из серпентина, NaOH и SrCl₂, взятых в мольном соотношении SiO₂:NaOH:SrCl₂ 1:8:2, приводит к образованию гидратированной формы силиката стронция $Sr_3Si_2O_7$ · $3H_2O$, который при нагреве, начиная с 350°C, после удаления кристаллической воды сразу начинает кристаллизоваться в ортосиликата стронция Sr_2SiO_4 . При этом для обеспечения монофазы ортосиликата стронция, состоящей из хорошо сформированных кристаллов Sr_2SiO_4 , рекомендуется получасовая термообработка при 650°C или одночасовая при 550°C. Нагрев выше 650°C нецелесообразен, поскольку он приводит к формированию метасиликата стронция $SrSiO_3$ наряду с Sr_2SiO_4 .

Итак, благодаря применению в качестве исходного реагента гидросиликагеля, выделенного из серпентинового минерала, удается разработать новую методику для синтеза ортосиликата стронция и найти оптимальные параметры для дальнейшей разработки более эффективного низкотемпературного метода получения Sr₂SiO₄ и люминофоров на его основе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта №16YR-1D025.

ՍԵՐՊԵՆՏԻՆՆԵՐԻՑ ՍՏԱՑՎԱԾ ՍԻԼԻԿԱԺԵԼԻ ՜ՒՄԱՆ ՎՐԱ ՍՏՐՈՆՑԻՈԻՄԻ ՕՐԹՈՍԻԼԻԿԱՏԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՈԻՍՈԻՄՆԱՍԻՐՈԻԹՅՈԻՆԸ

۲. Ա. ԲԵԳԼԱՐՅԱՆ, Ս. Ա. ՄԵԼԻՔՅԱՆ, Ն. ۲. ՋՈԻԼՈԻՄՅԱՆ, Ա. Մ. ԹԵՐԶՅԱՆ և Ա. Ռ. ԻՍԱՂԱԿՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է սերպենտիններից ((Mg(Fe))₆[Si₄O₁₀](OH)₈) առաջացած Հիդրոսիլիկաժելի, նատրիումի Հիդրօքսիդի (NaOH) և ստրոնցիումի քլորիդի (SrCl₂) փոխաղդեցուՇյունը ջրային լուծույթում, որոնց մոլային Հարաբերությունը կազմել է 1:8:2: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ մթնոլորտային ճնչման և եռման պայմաններում ջրային սուսպենզիայի 15 րոպե խառնումը առաջացնում է Sr₃Si₂O₇·3H₂O ստրոնցիումի Հիդրոսիլիկատը, ինչը 300-350°C տաքացման պայմաններում անմիջապես բյուրեղային ջրի Հեռացումից Հետո առաջացնում է ստրոնցիումի օրթոսիլիկատ (Sr₂SiO₄): Որպեսզի ստացվի լավ ձևավորված բյուրեղային միաֆազ Sr₂SiO₄, պետք է սինթեզված միջանկյալ միացությունը ենթարկել մեկժամյա 550°C, կամ կեսժամյա

THE INVESTIGATION OF STRONTIUM ORTHOSILICATE FORMATION BASED ON THE HYDROSILICA GEL DERIVED FROM SERPENTINES

H. A. BEGLARYAN^{1,2}, S. A. MELIKYAN¹, N. H. ZULUMYAN¹, A. M. TERZYAN¹ and A. R. ISAHAKYAN¹

¹ Institute of General and Inorganic Chemistry of NAS RA
 10, lane 2, Argutyan Street, Yerevan, 0051, Armenia
 Fax: (374-10) 231275, E-mail: hayk_b@ysu.am
 ² Yerevan State University
 1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

The interaction in the aqueous medium between hydrosilica gel derived from serpentine minerals $(Mg(Fe))_6[Si_4O_{10}](OH)_8$, sodium hydroxide NaOH and strontium chloride SrCl₂ taken in the SiO₂:NaOH:SrO molar ratios of 1:8:2 has been investigated. The experiments have shown that the fifteen-minute stirring of the boiling aqua suspension prepared from these reagents results in the precipitation of hydrated strontium silicate species like Sr₃Si₂O₇·3H₂O which on heating after the removal of crystalline water at the temperature of 300-350°C begins immediately to crystallize into strontium orthosilicate Sr_2SiO_4 . The subsequent heating up to 650°C leads to the improvement of Sr_2SiO_4 crystallinity, which remains unchangeable over 650°C. The calcination at higher temperatures provides the formation of the additional phase of strontium metasilicate SrSiO₃. The crystals formation and crystallization of strontium orthosilicate occur without any heat effects and mass changes whereas the process of strontium metasilicate formation is accompanied by heat release. The data derived from the experimental investigations have allowed to determine the optimal heat-treatment conditions guaranteeing the complete crystallization and mono-phase of Sr₂SiO₄. The intermediate product synthesized must either be annealed at 550°C for 60 min or at 650° C for 30 min in order to have the monophase of crystalline Sr₂SiO₄ completely formed.

ЛИТЕРАТУРА

- Shrivastava N.K., Bapat M.N., Khan M., Sivaraman S. // Journal of Materials Science, 1986, v. 21, №7, p. 2540.
- [2] Yang J., Zuo Y., Liu H., Su W. // J. Mater. Sci. Lett., 1996, v. 15, №21, p. 1891.
- [3] Park J.K., Lim M.A., Kim C.H., Park H.D., Park J.T., Choi S.Y. // Appl. Phys. Lett., 2003, v. 82, №5, p. 683.
- Barzowska J., Chruścińska A., Przegiętka K., Szczodrowski K. // Radiat. Phys. Chem., 2014, v. 104, p. 31.
- [5] Lee J.H., Kim Y.J. // Materials Science and Engineering: B, 2008, v. 146, №1, p. 99.
- [6] He H., Fu R., Zhang X., Song X., Zhao X., Pan Z. // Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 2009, v. 20, №5, p. 433.
- [7] Hsu C.-H., Jagannathan R., Lu C.-H. // Materials Science and Engineering: B, 2010, v. 167, №3, p. 137.
- [8] Hu Y., Zhuang W., Hao J., Huang X., He H. // Open Journal of Inorganic Chemistry, 2012, v. 2, №1, p. 6.

- [9] Chang Y.-L., Hsiang H.-I., Lan F.-T., Mei L.-T., Yen F.-S. // J. Alloys Compd., 2010, v. 500, №1, p. 108.
- [10] Guo H., Wang X., Zhang X., Tang Y., Chen L., Ma C. // J. Electrochem. Soc., 2010, v. 157, №8, p. J310.
- [11] Chen H.-Y., Weng M.-H., Chang S.-J., Yang R.-Y. // Ceram. Int., 2012, v. 38, №1, p. 125.
- [12] Hsu W.-H., Sheng M.-H., Tsai M.-S. // J. Alloys Compd., 2009, v. 467, №1, p. 491.
- [13] Kamei S., Kojima Y., Nishimiya N. // J. Lumin., 2010, v. 130, №11, p. 2247.
- [14] Gupta S.K., Mohapatra M., Kaity S., Natarajan V., Godbole S.V. // J. Lumin., 2012, v. 132, №6, p. 1329.
- [15] Gupta S.K., Bhide M.K., Kadam R.M., Natarajan V., Godbole S.V. // Journal of Experimental Nanoscience, 2015, v. 10, №8, p. 610.
- [16] Зулумян Н.О., Исаакян А.Р., Овсепян Т.А., Казанчян А.М., Терзян А.М., Способ комплексной обработки серпентинитов. Патент РФ 2407704 С2. 2010.
- [17] Зулумян Н.О., Исаакян А.Р., Оганесян З.Г. // ЖПХ, 2007, т. 80, №6, с. 1045 [Zulumyan N.O., Isaakyan A.R., Oganesyan Z.G. // Russ. J. Appl. Chem., 2007, v. 80, №6, р. 1020].
- [18] Исаакян А.Р., Бегларян А.А., Пирумян П.А. // ЖФХ, 2011, т. 85, №1, с. 78. (Isahakyan A.R., Beglaryan H.A., Pirumyan P.A. et al. // Russian Journal of Physical Chemistry A, 2011. v. 85, №1, p. 72).

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Տայաստանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 666.1.001.5

СТЕКЛООБРАЗОВАНИЕ И ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ СТЕКОЛ СИСТЕМЫ LiPO₃-B₂O₃-NaF OT СОСТАВА

А. А. ЗАНГИНЯН

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

Поступило 29 I 2019

В представленной работе определена область стеклообразования и исследованы физико-химические свойства стекол системы LiPO₃-B₂O₃-NaF, такие, как ТКЛР, Т_{нд}, плотность и мольный объем, а также химическая устойчивость. Эти стекла, благодаря высокому значению ТКЛР, перспективны для использования в качестве диэлектрического покрытия на алюминии и его сплавах.

Рис. 6, библ. ссылок 8.

Развитие современной техники тесно связано с синтезом новых и усовершенствованием старых материалов. Создание новых устройств и приборов невозможно представить без материалов с уникальными свойствами. В этом смысле стекла являются незаменимыми ввиду того, что возможно варьировать химический состав в очень широком диапазоне, а также благодаря очень интересным особенностям стеклообразного состояния.

Наряду с традиционными силикатными, боросиликатными и другими стеклами большой интерес представляют щелочные фторфосфатные стекла. Эти виды стекол широко используются в различных отраслях науки и техники, таких, как оптика, электроника, лазерные технологии (создание материалов с высокой лучевой прочностью), дозиметрические приборы, твердые электролиты и т.д. Также эти стекла, обладая высоким значением термического коэффициента линейного расширения (ТКЛР), позволяют создавать диэлектрические покрытия на таких металлах, как медь, алюминий, а также сплавах на их основе. Эти металлы с диэлектрическим покрытием применяют для создания малогабаритных нагревательных элементов и нанесения на них тонкопленочных интегральных микроструктур. Тепловая энергия, которая накапливается в емкостных и индуктивных элементах микроструктур, благодаря высокой теплопроводности металлов подложек, интенсивно отводится в окружающую среду, обеспечивая нормальные условия работы[1].

Целью данной работы является исследование стеклообразованияи некоторых свойств стекол системы LiPO₃-B₂O₃-NaF для выявления закономерных особенностей их изменения,что позволит найти пути решения вышеперечисленных практических задач. Важное научное значение имеет также выявление структурных особенностей их строения.

Варка стекол проводилась в стеклоуглеродных тиглях марки "СУ-2000" в количестве 25-30 г. при температуре 1200°С, в течение 10 мин. Расплавы отливались в стальные формы и отжигались в муфельной печи при температурах 300-350°С в зависимости от состава. Метафосфат лития был синтезирован нами из соответствующих эквимолярных количеств Li₂CO₃ квалификации «о.с.ч.» и ортофосфорной кислоты марки «А» по ГОСТ 10678-76. Соответствие состава LiPO₃ проверялось методом рентгенофазового анализа. Использовались также NaF квалификации «о.с.ч.» и борная кислота H₃BO₃поГОСТ 18704-78 в качестве источникаборного ангидрида.

На рис. 1 представлены область стеклообразования в системе LiPO₃-B₂O₃-NaF и составы исследованных стекол с постоянным молярным соотношением $B_2O_3/NaF = 1/1.Cy$ ществует маленькая область, ограниченная содержанием B_2O_3 70-100, NaF 0-10 и LiPO₃0-30 *мол.*%, где стекла имеют стабильную ликвацию. В работе [2] отмечается стабильная ликвация в многоборной части различных систем, что имеет место и в нашем случае.



Рис. 1. Область стеклообразования в системы LiPO₃-B₂O₃-NaF и составы исследованных стекол с постоянным молярным соотношением $B_2O_3/NaF = 1/1$.

Как видно, в данной системе имеется довольно обширная область стеклообразования, что делает ее перспективной для разработки основ практических составов различного назначения. На рис. 2 показаны зависимости величин ТКЛР и дилатометрических температур начала деформации (t_{нд}) от состава образцов измеренныхна дилатометре "ДКВ5-A" по стандартной методике для стекол по разрезу $B_2O_3/NaF = 1/1$.



Рис. 2. Изменение ТКЛР и температур начала деформации в зависимости от молярной доли B_2O_3 +NaF по разрезу B_2O_3 /NaF = 1/1.

По мере увеличения составляющей B₂O₃-NaF, до их совместного содержания 25 мол.%, ТКЛР системы уменьшается до 178.5⁻¹⁰⁻⁷ град⁻¹, для LiPO₃ – до $163 \cdot 10^{-7} \ rpad^{-1}$. Как и ожидалось из характера изменения ТКЛР, температуры начала деформации увеличиваются. Такое поведение стекол связано с постепенным переходом из фосфатной основы к боратной. Благодаря этому появляются более короткие связи В-О $(1,48A^{\circ})$ взамен более длинным Р-О $(1.61A^{\circ})$ [3]. Как следствие, это отражается и на прочности связей (сила связи по данным [3] для В-О равна 499 *кДж/моль*, для P-O – 343 *кДж/моль*, а по данным, приведенным в [4], соответственно 520 и 425 кДж/моль). Не исключено также образование переходных связей от Р-О к В-О типа Р-О-В.



Рис. За. Рентгенограмма обсостава, мол.%: LiPO₃=95, B₂O₃=2.5, NaF=2.5

Рис. Зб. Рентгенограмма образца состава, мол. %: LiPO₃=80, B₂O₃=10, NaF=10.

Динамика изменения внутреннего строения объясняется на основе данных рентгенофазового анализа закристаллизованных образцов стекол (рис 3а-3в) в соответствии с экзоэффектами кристаллизации на кривых ДТА и вышеприведенными величинами длин и прочности соответствующих связей.



Рис. Зв. Рентгенограмма образца состава, *мол.*%: LiPO₃=50, B₂O₃=25, NaF=25.

Как видно из рис. За, в первом образце основное соединение – это чистый метафосфат лития, имеются незначительные другие соединения, вероятнее всего, NaF. При дальнейшем увеличении составляющей B_2O_3 +NaF до 20 *мол*.% в продуктах кристаллизации стекла наблюдается появление в основном BPO₄, что показывает рентгенограмма кристаллизованных образцов, приведенная на рис 3б. Появление в продуктах кристаллизации указанного состава стекла BPO₄ подтверждает предположение, сделанное выше о возможности наличия в структуре стекол связей P-O-B.

Дальнейшее незначительное повышение ТКЛР и соответственное понижение температур начала деформации стекол находятся в пределах ошибки их экспериментального определения. Из рентгенограммы состава с общим содержанием B_2O_3 -NaF 50 *мол.*% (рис. 3в) видны явное уменьшение доли BPO₄ и вероятное появление различных боратов, в основном типа Na₃BO₃, что было ожидаемо в связи с уменьшением фосфатной составляющей и увеличением боратной. Весьма вероятно и появление натрий бороксифторидной фазы состава Na₃B₃O₃F₆. Об этих суждениях может свидетельствовать и дериватограмма стекла с совместным содержанием B_2O_3 +NaF=50 *мол.*%, представленная на рис. 4.

δ Т относительно 1



Рис. 4. Дериватограмма стекла состава, *мол*.%: LiPO₃=50, B₂O₃=25, NaF=25.

Как видно из дериватограммы, температура начала деформации стекла 39°С несколько ниже дилатометрической температуры деформации (410°С), что является результатом разных способов определения. Далее при температуре 590°С имеется экзотермический эффект кристаллизации, а при температуре 645°С – эндотермический эффект плавления. Температура плавления при 645°С очень близка к температуре плавления Na₃BO₃, которая составляет 675°С. Возможно также, эта температура соответствует какой-то эвтектике между выпадающими при кристаллизации фазами.

Исследование плотности и мольного объема стекол (рис. 5) этого же разреза показало несколько необычное их изменение. Оно заключается в том, что если плотность стекол проходит через максимум (интервал с совместным содержанием B_2O_3 -NaF от 40 до 60 *мол.*%), то мольный объем все время уменьшается во всем интервале составов.



Рис. 5. Изменение плотности и молярного объема стекол в зависимости от составляющей B₂O₃+NaF по разрезу B₂O₃/NaF = 1/1.

При анализе поведения кривой изменения мольного объема можно заметить, что точка с совместным содержанием $B_2O_3+NaF = 50 \text{ мол.}\%$ является переломной. До этой точки изменение мольного объема происходит величиной порядка 0.65 см³/мол при введении одного мо-

лярного процента B_2O_3+NaF . После этой точки изменение мольного объема составляет порядка 0.1 *см³/мол* на каждый процент введенного B_2O_3+NaF . Такая линейная зависимость мольного объема с точкой разлома может свидетельствовать о разности механизмов происходящего уплотнения структуры стекол. Вероятно, можно предположить, что первая часть уплотнения структуры может быть связана с заменой более крупных фосфатных структурных мотивов на более мелкие боратные, которые, естественно, образуют более плотную упаковку.

Как видно из рентгенограммы на рис. 36, в продуктах кристаллизации стекла с совместным содержанием $B_2O_3+NaF = 20 \text{ мол.}\%$ основная фаза представлена ортофосфатом бора, структура которого представляет трехмерная сетка [4], образованная из соединенных общими атомами кислорода тетраэдров (BO_4) и (PO_4). Таким образом, если исходить из того, что в структуре стекла, вероятнее всего, присутствуют те структурные мотивы, которые составляют основу продуктов кристаллизации, можно полагать, что в первой части составов по мере увеличения составляющей B_2O_3+NaF происходит постепенная замена тетраэдров (PO_4) в структуре стекла состава LiPO₃ на тетраэдры (BO_4). Не исключается также одновременное присутствие и боратных структур с треугольниками (BO_3). Дальнейшее уплотнение структуры, видимо, связано с переходом (BO_4) \rightarrow (BO_3), поскольку происходит увеличение составляющей B_2O_3 с одновременным уменьшением содержания кислорода.

Здесь требуется следующее пояснение. Известно, что при варке стекол, содержащих фториды, ввиду высокого парциального давления фтора, при высоких температурах происходит его улетучивание [5-7]. Места фтора либо остаются вакантными, либо занимает кислород, введенный кислородсодержащими компонентами. Отсюда, из-за нехватки кислорода вполне вероятен переход (BO_4) \rightarrow (BO_3), либо появление цепочечных, слоистых или кольцевых групп (BO_3), сопряженных между собой тетраэдрами (BO_4), которые часто встречаются в кристаллических боратах [8].

Химическая устойчивость измерялась методом определения потерь веса после кипячения образцов в дистиллированной воде в течение 10 *мин*. Результаты химической устойчивости приведены на рис. 6. Как видно, она хорошо согласуется с поведением ТКЛР и плотности в зависимости от состава.



Рис. 6. Химическая устойчивость стекол в зависимости от увеличения составляющей B₂O₃+NaFno paзpeзу B₂O₃/NaF = 1/1.

Структурные особенности и поведение свойств исследованных стекол по разрезу с постоянным молярным соотношением $B_2O_3/NaF = 1/1$ в системе LiPO₃-B₂O₃-NaFможно связать с постепенным переходом составов от фосфатного к боратным. Естественно, это отражается и на составах выпадающих при кристаллизации стекол кристаллических фаз. Исходя из аналогии строения ближнего порядка структуры стекол с элементарной ячейкой соответствующих кристаллических фаз можно заключить, что в структуре исследованных стекол, по мере увеличения составляющей B_2O_3 +NaF, имеющиеся связи P-O постепенно заменяются связями P-O-B и B-O. Не исключается также наличие оксиборфторидных структурных мотивов, о чем свидетельствует появление в продуктах кристаллизации соединения $Na_3B_3O_3F_6$. Кроме того, в этой системе область стеклообразования довольно большая и свойства меняются в широком диапазоне. Это явление может быть перспективным для разработки конкретных практических составов.

Данная работа выполнена по программе поддержки исследований аспирантов 2018 Комитета по науке РА.

ԱՊԱԿԵԳՈՅԱՑՈԻՄԸ LiPO₃-B₂O₃-NAF **\U**ՄԱԿԱՐԳՈԻՄ ԵՎ ԲԱՂԱԴՐՈԻԹՅՈԻՆԻՑ ԿԱԽՎԱԾ ԱՊԱԿԻՆԵՐԻ ՈՐՈՇ **\US**ԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈԻԹՅԱՆ ****ԵՏԱՉՈՏՈԻՄԸ

Ա. Ա. ԶԱՆԳԻՆՅԱՆ

Ժամանակակից տեխնոլոգիաների զարգացումը սերտորեն կապված է նոր նյուԹերի սինԹեղի և առկա նյուԹերի կատարելագործման Հետ: Նոր սարջերի ստեղծումն անՀնար է պատկերացնել առանց յուրաՀատուկ ՀատկուԹյուններով նյուԹերի սինԹեզի: Այս տեսանկյունից ապակիներն անփոխարինելի են այն Հանգամանջով, որ Հնարավոր է լայնորեն փոփոխել ջիմիական կազմը, Հետևաբար նաև ՀատկուԹյունները:

Սիլիկատային և բորսիլիկատային ապակիներից բացի մեծ Հետաքրքրություն են ներկայացնում ալկալիական ֆտորոֆոսֆատային Հիմքով ապակիները: Այս ապակիները լայն կիրառություն են գտել գիտության տարբեր ձյուղերում, ինչպիսիք են օպտիկան, էլեկտրոնիկան, լազերային տեխնիկան և այլն: Բացի այգ, այս ապակիները ունեն բավականին բարձր գծային ընդարձակման ջերմաստիճանային գործակից, որը Թույլ է տալիս ստեղծել գիէլեկտրիկ ծածկույթներ այնպիսի մետաղների վրա, ինչպիսիք են պղինձը, այլումինը և դրանց Համաձուլվածքները: Աչխատանջում ներկայացված է LiPO₃-B₂O₃-NaF Համակարգում որոչված ապակե դոյացման տիրույթը: Ուսումնասիրվել են ապակիների գծային ընդարձակման ջերմաստիճանային գործակցի, փափկեցման դիլատոմետրիկ ջերմաստիճանի, խտության և մոլյար ծավալի կախումը նրանց բաղադրությունից: Դիֆերենցիալ-թերմիկ և ռենտգենֆաղային անալիզների օգտագործմամբ պարզվել են ապակիների բյուրեղացման Հետևանջով առաջացած միացությունները:

LiPO₃-B₂O₃-NaF SYSTEM GLASS FORMATION AND THE CHANGE OF SOME PROPERTIES DEPENDING ON THE COMPOSITION

A. A. ZANGINYAN

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

The development of modern technology is closely connected with the synthesis of new, and the improvement of existing materials. Creating new devices is impossible to imagine 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.

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. Also, these glasses, having a high value of thermal coefficient of linear expansion (TCLE), allow you to create dielectric coatings on metals such as copper, aluminum, and alloys based on them. These metals with a dielectric coating are used to create small-sized heating elements and apply thin-film integrated microstructures on them. Thermal energy that accumulates in the capacitive and inductive elements of the microstructures, due to the high thermal conductivity of the metals of the substrate, is intensively discharged into the environment, providing normal working conditions.

The purpose of this work is to study the glass formation and some properties of the glasses of the $LiPO_3$ - B_2O_3 -NaF system to identify the regular features of their change, which will allow finding ways to solve the above practical problems. Also of great scientific importance is the identification of the structural features of their structure.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Николаева Л.В., Борисенко А.И. Тонкослойные стеклоэмалевые и стеклокерамические покрытия. Л., 1980, с. 88.
- [2] Аппен А.А. Химия стекла, Л., Химия, 1970, с. 352.
- [3] Сироткин О.С., Бунтин А.Е., Сироткин Р.О., Шибаев П.Б. // Вестник Казанского технологического университета, 2012, т. 15, №13, с. 31.
- [4] *Бубнова Р.С., Филатов С.К.* Высокотемпературная кристаллохимия боратов и боросиликатов. Санкт-Петербург, Наука, 2008, 760 с.
- [5] Murthy M.K., Muller A. // J. Amer. Cer. Soc., 1963, v. 46, №11, p. 530.
- [6] Murthy M.K. // J. Amer. Cer. Soc., 1963, v. 46, №11, p. 558.
- [7] Westman A.E.R., Murthy M.K. // J. Amer. Cer. Soc., 1964, v.47, №8, p. 375.
- [8] Волков С.Н. Автореф. дисс. "Высокотемпературная кристаллохимия новых сложных боратов бария и боросиликатов стронция" канд. хим. наук. Санкт-Петербург, 2016, с. 130.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

 Кијшиџшћ рիմիшџшћ hшնդեи

 Химический журнал Армении
 72, №1-2, 2019
 Chemical Journal of Armenia

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 547.841 + 547.833

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF NEW SULFONAMIDES BASED ON SUBSTITUTED ARYLALKYL-, 1,4-BENZODIOXAN-2-ALKYL-, ISOCHROMAN-1-METHYLAMINES AND 6,7-DIMETHOXY-1-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE

A. A. AGHEKYAN, S. O. VARTANYAN, A. S. AVAKYAN, A. B. SARGSYAN, H. M. STEPANYAN, R. V. PARONIKYAN and R. E. MURADYAN

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

The reaction of arylcyclopentyl(tetrahydropyranyl)methyl-, 1,4-benzodioxan-2-yl-methyl (ethyl)-, isochroman-1-methylamines and 6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline with phenylsulfo- and tosylchlorides afforded the corresponding substituted sulfonamides. The antibacterial activity of synthesized compounds was investigated.

References 14.

The interest in derivatives of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles: 1,4-benzodioxane, isochromane, tetrahydroisoquinoline and opening analogs of the latter is determined by their high and diverse pharmacological activity. With a view to reveal effective biologically active substances in this series, over a number of years we have carried our studies on the synthesis of new amines, amino alcohols, amino amides and diamides possessing adrenolytic, sympatholytic, antiarrhythmic and antihypoxic properties [1].

The compounds with arylsulfonamide fragments are widely used as a highly effective antibacterial medicine for treating various diseases [2].

In the present study the synthesis of new arylsulfonamides is described. As amino components different amines such as phenylcyclopentyl-, 4methoxyphenylpyranylmethyl, 1,4-benzodioxan-2-ylmethyl-, 1-(1,4benzodioxan-2-yl)ethyl, isochroman-1-ylmethylamines and 1-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline are used.

Recent investigations have shown that some compounds with fragments of arylcyclo-pentyl- and aryltetrahydropyranylmethylamines possess diverse biological activities [3, 4]. In continuation of these studies we have synthesized new sulfonamides 1-4 with high yields by condensation of amines 5 and 6 with benzenesulfo- and tosylchlorides in the mixture benzene-water, applying KOH.



order to investigate the structure-activity relationship, In the sulfonamides with heteryl fragments were obtained. It is known that 1,4-benzodioxane derivatives of and isochromane exhibit high pharmacological activity and are widely used in modern medical practice [5]. For this reason on the basis of heterylalkylamines, in particular 1,4benzodioxan-2-ylmethylamines (7,8), 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamine (9) and isochroman-1-ylmethylamine (10), the new sulfonamide derivatives 11 -16, 17,18 were synthesized.

When 1,4-benzodioxan-2- and 3-methyl-1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid hydrazide (**19,20**) was used as a key starting compound in these syntheses, the sulfonamide derivatives **21 - 23** were obtained. In this case the target compounds were isolated in high yields by treatment of water-alkaline solution with dilute aqueous HCl.

In extension of these investigations and aiming at the search for new bioactive compounds, in the present study we also describe the synthesis of sulfonamides in which a nitrogen atom is included in the heterocyclic ring of the tetrahydroisoquinoline fragment. By interaction of 6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (24) with the above- mentioned sulfochlorides corresponding sulfonamides 25, 26 were synthesized. The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by physicochemical methods and thin-layer chromatography.

The antibacterial activity of compounds was studied by the diffusion method in agar [6] at a bacterial load of 20 *million* microbes per 1 *mL* of medium. Gram- positive staphylococci (Staphylococcus aureus 209 p,1) and gram-negative bacilli (Shegella Flexneri 6858, E. coli 0-55) were used in the experiments. Solutions of test compounds and a control preparation were prepared in DMSO in a dilution of 1:20. Solutions of test substances (0.1 *mL*) were added into Petri dishes containing cultures of the above strains of microorganisms. Diameter (d, *mm*) of microorganisms growth inhibition zone after daily growth of test cultures in a thermostat at 37°C was measured. Furazolidone was used as a positive control [2]. It was found that the test compounds showed low activity, suppressing the growth of all the strains of microorganisms used in the 10-12 *mm* diameter zone significantly inferior to the control drug (d= 24-25 *mm*)

Experimental

The IR spectra were recorded on a UR-20 spectrometer from samples dispersed in mineral oil. The ¹H and ¹³C NMR spectra were measured on a Varian Mercury-300 instrument from solutions in DMSO-d6 using tetramethylsilane as internal reference. The melting points were determined on a Boetius hot stage. The progress of reactions and the purity of products were monitored by TLC on Silufol UV-254 plates using benzene–acetone (3:1) as eluent; development with iodine vapor.

(1-Phenylcyclopentyl)methanamine (5) and (4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanamine (6) were synthesized according to the procedure reported in [7,8].

(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methanamine (7), N-((2,3dihydrobenzo[b] [1,4]dioxin-2-yl)methyl)ethanamine (8), 1-(2,3dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-2-yl)ethanamine (9) and isochroman-1ylmethanamine (10) were prepared as described in [9-12]. **2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbohydrazide** (19) and **3-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbohydrazide** (20) were synthesized according to the procedure reported in [13, 14].

General procedure for the preparation of Sulfonamides. A solution of 1.7 g (30 mmol) of KOH in 15 ml of water was slowly added to a solution of 15 mmol of the amino compounds (5-10,19, 20, 24) in 45 ml of benzene at 5°C. After cooling the mixture at -2°C, 17 mmol in 20 ml benzene of the corresponding sulfochloride was slowly added, stirred at this temperature for 5 h. The mixture was left overnight and heated for 10-12 h at 70-75°C. The organic layer was washed with dilute hydrochloric acid (1: 3), water, a 5% solution of Na₂CO₃ and again water, dried with Na₂SO₄. The solvent was distilled off, the residue was crystallized by ether and recrystallized.

N-((1-Phenylcyclopentyl)methyl)benzenesulfonamide (1).Yield 81%, mp 82-84°C (ether), R_f 0.45. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3280(NH), 1607, 1568 (arom.), 1329, 1158 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.56-1.76 m (4H), 1.79-1.89 m (2H) and 1.93-2.03 m (2H, C₅H₈), 2.82 d (2H, J=6.7, NCH₂), 7.02 br. t (1H, J=6.5, NH), 7.11-7.18 m (1H) and 7.20-7.25 m (4H, C₆H₅), 7.48-7.55 m (3H) and 7.68-7.73 m (2H, C₆H₅S). ¹³C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 22.9, 34.8, 50.8, 51.2, 125.1, 126.3, 126.5, 127.4, 128.1, 131.0, 140.9, 146.1. Found, %: C 68.87; H 6.89; N 4.71. C₁₈H₂₁NO₂S. Calculated, %: C 68.54; H 6.71; N 4.44.

4-Methyl-N-((1-phenylcyclopentyl)methyl)benzenesulfonamide (2).Yield 78%, mp 98-100°C (benzene), R_f 0.48. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3271(NH), 1609, 1578 (arom.), 1331, 1164 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.56-1.76 m(4H), 1.78-1.88 m (2H) and 1.92-2.02 m(2H, C₅H₈), 2.41 s (3H, CH₃), 2.80 d (2H, J=6.7, NCH₂), 6.92 br. T (1H, J=6.7, NH), 7.09-7.16 m (1H, C₆H₅), 7.20 -7.25 m (6H, Ar), 7.56-7.60 m (2H, C₆H₄). ¹³C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 20.8, 22.9, 34.8, 50.8, 51.2, 125.1, 126.3, 126.5, 127.4, 128.7, 138.0, 141.2, 146.2. Found, %: C 69.41; H 7.32; N 4.53. C₁₉H₂₃NO₂S. Calculated, %: C 69.27; H 7.04; N 4.25.

N-((4-(4-Methoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)benzenesulfonamide (3). Yield 76%, mp 142-144°C (ethanol), R_f 0.51. IR spectrum, v, *cm*⁻¹: 3269(NH), 1610, 1573 (arom.), 1337, 1172 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 1.85 ddd (2H, J=14.0, 9.4, 3.9, CH₂), 1.93-2.02 m (2H, CH₂), 2.78 d (2H, J=6.6, NCH₂), 3.38 ddd (2H, J=11.4, 9.4, 2.6, OCH₂), 3.64 ddd (2H, J= 11.4, 5.0, 3.5, OCH₂), 3.77 s (3H, OCH₃), 6.78-6.83 m (2H, C₆H₄), 7.12 br.t (1H, J=6.6, NH) 7.13-7.18 m (2H, C₆H₄), 7.41-7.54 m (3H, meta, para-C₆H₅), 7.68-7.73 m (2H, orto-C₆H₅). ¹³C NMR spectrum, δ_C, ppm: 32.7, 39.1, 53.1, 54.4, 62.9, 113.3, 126.2, 127.6, 128.1, 131.1, 134.3, 140.9, 157.2. Found, %: C 63.39; H 6.72; N 4.12. C₁₉H₂₃NO₄S. Calculated, %: C 63.13; H 6.41; N 3.88.

 $\label{eq:N-(4-(4-Methoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4-me-thylbenzenesulfonamide (4). Yield 79\%, mp 160-162°C (ethanol), R_f 0.53.$

IR spectrum, v, cm^{-1} : 3284(NH), 1608, 1570 (arom.), 1340, 1155 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.84 ddd (2H, J=14.0, 9.4, 3.9, CH₂), 1.93-2.02 m (2H, CH₂), 2.40 s (3H, CH₃), 2.81 d (2H, J=6.6, NCH₂), 3.37 ddd (2H, J=11.3, 9.4, 2.6, OCH₂), 3.64 ddd (2H, J= 11.3, 5.0, 3.5, OCH₂), 3.78 s (3H, OCH₃), 6.78-6.83 m (2H) and 7.13-7.18 m (2H, C₆H₄O), 7.13 br.t (1H, J=6.6, NH), 7.27-7.34 m (2H) and 7.66-7.73 m (2H, C₆H₄). Found, %: C 64.20; H 6.93; N 4.06. C₂₀H₂₅NO₄S. Calculated, %: C 63.97; H 6.71; N 3.73.

N-((**2**,**3**-Dihydrobenzo[b][**1**,**4**]dioxin-**2**-yl)methyl)benzenesulfonamide (**11**). Yield 74%, mp 103-104 °C (benzene), R_f 0.54. IR spectrum, ν, cm^{-1} : 3277(NH), 1590, 1500 (arom.), 1314, 1155 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 2.92-3.09 m (2H, NCH₂), 3.92 dd (1H, J=11.4, 6.9, OCH₂), 4.12-4.18 m (1H, OCH), 4.28 dd (1H, J= 11.4, 2.3, OCH₂), 6.68-6.79 m (4H, C₆H₄), 7.55-7.67 m (3H) and 7.80-7.84 m (2H, C₆H₅), 7.77 br.t (1H, J=5.8, NH). Found, %: C 59.31; H 5.21; N 4.86. C₁₅H₁₅NO₄S. Calculated, %: C 59.00; H 4.95; N 4.59.

N-((**2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-4-methylbenzene**sulfonamide (**12**). Yield 72%, mp 110-112°C (ethanol), R_f 0.52. IR spectrum, v, *cm*⁻¹: 3274(NH), 1591, 1497 (arom.), 1335, 1159(SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 2.43 s (3H, CH₃), 2.93-3.10 m (2H, NCH₂), 3.93 dd (1H, J=11.4, 6.9, OCH₂), 4.12-4.19 m (1H, OCH), 4.27 dd (1H, J= 11.4, 2.3, OCH₂), 6.68-6.79 m (4H, C₆H₄), 7.29-7.33 m (2H, C₆H₄CH₃), 7.68-7.72 m (2H, C₆H₄CH₃), 7.78 br.t (1H, J=5.8, NH). ¹³C NMR spectrum, $\delta_{\rm C}$, ppm: 20.8, 42.2, 64.9, 71.2, 116.4, 116.6, 120.5, 120.7, 126.4, 128.9, 137.6, 141.7, 142.3, 142.6. Found, %: C 60.39; H 5.64; N 4.61. C₁₆H₁₇NO₄S. Calculated, %: C 60.17; H 5.37; N 4.39.

N-((**2**,**3**-Dihydrobenzo[b][**1**,**4**]dioxin-**2**-yl)methyl)-N-ethylbenzenesulfonamide (**13**). Yield 72%, mp 64-65°C (benzene), R_f 0.46. IR spectrum, v, *cm*⁻¹: 1590, 1494 (arom.), 1333, 1161 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 1.13 t (3H, J=7.1, CH₃), 3.17-3.38 m (2H, NCH₂CH₃), 3.45 dd (1H, J=15.0, 5.2, NCH₂), 3.34 dd (1H, J=15.0, 6.2, NCH₂), 4.03 dd (1H, J= 11.4, 6.6, OCH₂), 4.33 dd (1H, J= 11.4, 2.3, OCH₂), 4.35-4.42 m (1H, OCH), 6.71-6.81 m (4H, C₆H₄), 7.53-7.65 m (3H, C₆H₅), 7.81-7.85 m (2H, C₆H₅). ¹³C NMR spectrum, δ_C, ppm: 13.3, 44.1, 47.5, 65.0, 71.7, 116.5, 116.6, 120.7, 120.8, 126.6, 128.6, 132.0, 139.1, 142.0, 142.6. Found, %: C 61.47; H 6.00; N 4.48. C₁₇H₁₉NO₄S. Calculated, %: C 61.24; H 5.74; N 4.20.

N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-N-ethyl-4-methylbenzenesulfonamide (14). Yield 74%, mp 76-78°C (benzene), R_f 0.50. IR spectrum, v, cm^{-1} : 1595, 1490 (arom.), 1336, 1165 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 1.14 t (3H, J=7.1, CH₂CH₃), 2.41 s (3H, CH₃), 3.18-3.39 m (2H, CH₂CH₃), 3.34 dd (1H, J=15.0, 6.2, NCH₂), 3.46 dd (1H, J=15.0, 5.2, NCH₂), 4.03 dd (1H, J= 11.4, 6.6, OCH₂), 4.33 dd (1H, J= 11.4, 2.3, OCH₂), 4.38-4.45 m (1H, OCH), 6.70-6.80 m (4H, C₆H₄), 7.30-7.35 m (2H) and 7.70-7.75 m (2H, C_6H_4S). Found, %: C 62.52; H 6.31; N 4.29. $C_{18}H_{21}NO_4S$. Calculated, %: C 62.23; H 6.09; N 4.03.

N-(1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide (**15**). Yield 67%, mp 134-135°C (ethanol), R_f 0.46. IR spectrum, *ν*, *cm*⁻¹: 3275(NH), 1596, 1500 (arom.), 1332, 1159(SO₂). Two diastereomers, 1/1. ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 1.02d (1.5H, J=6.8, CH₃CH), 1.05d (1.5H, J=6.8, CH₃CH), 3.40-3.45 m (0.5H) and 3.52 -3.57 m (0.5H, CHCH₃), 3.81 - 4.00 m (2H) and 4.23-4.37 m (1H, OCH₂CHO), 6.70-6.78 m (4H, C₆H₄), 7.45-7.60 m (3H) and 7.78-7.88 m (3H, NH and C₆H₅). Found, %: C 60.36; H 5.59; N 4.62. C₁₆H₁₇NO₄S. Calculated, %: C 60.17; H 5.37; N 4.39.

N-(1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (16). Yield 64%, mp 120-121°C (toluene), R_f 0.51. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3270(NH), 1598, 1498 (arom.), 1338, 1162 (SO₂). Two diastereomers, 1/1. ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 1.01d (1.5H, J=6.8, CH₃CH), 1.04d (1.5H, J=6.8, CH₃CH), 2.44 s (3H, CH₃Ar), 3.25-3.37 m (0.5H) and 3.42-3.53 m (0.5H, CHCH₃), 3.77-4.00 m(2H) and 4.22-4.36 m (1H, OCH₂CHO), 6.66-6.78 m (4H, C₆H₄), 7.27-7.34 m (2H, C₆H₄CH₃), 7.66-7.75 m (3H, NH and C₆H₄CH₃). ¹³C NMR spectrum, δ_C, ppm: 15.8 and 16.5, 20.8, 48.7 and 48.8, 64.7 and 64.8, 74.6 and 75.0, 116.3, 116.4, 116.4 and 116.5, 120.4, 120.5, 120.5 and 120.5, 126.3 and 126.3, 128.8 and 128.9, 138.7 and 138.9, 141.5 and 141.6, 142.4 and 142.8, 142.8 and 143.0. Found, %: C 61.53; H 5.92; N 4.58. C₁₇H₁₉NO₄S. Calculated, %: C 61.24; H 5.74; N 4.20.

N-(Isochroman-1-ylmethyl)benzenesulfonamide (17). Yield 80%, mp 85-86°C (ethanol), R_f 0.47. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3242 (NH), 1331, 1167 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 2.69 ddd (1H, J=16.2, 5.1, 4.4, CH₂), 2.82 ddd (1H, J=16.2, 7.8, 5.0, CH₂), 3.06 ddd (1H, J=13.5, 8.5, 4.8, NCH₂), 3.23 ddd (1H, J=13.5, 6.1, 3.2, NCH₂), 3.66 ddd (1H, J=11.4, 7.8, 4.3, OCH₂), 3.96 ddd (1H, J=11.4, 5.1, 5.1, OCH₂), 4.70 dd (1H, J=8.5, 3.2, CH), 7.01-7.13 m (4H, C₆H₄), 7.47-7.57 m (4H, NH and meta, para-C₆H₅), 7.81-7.86 m (2H, orto-C₆H₅). ¹³C NMR spectrum, δ_{C} , ppm: 28.1, 46.8, 61.1, 73.9, 124.5, 125.5, 126.0, 126.3, 128.2, 128.2, 131.2, 133.4, 134.5, 141.0. Found, %: C 63.61; H 5.88; N 4.93. C₁₆H₁₇NO₃S. Calculated, %: C 63.34; H 5.65; N 4.62.

N-(Isochroman-1-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (18). Yield 82%, mp 96-97°C (benzene), $R_f 0.52$. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3244(NH), 1329, 1165 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 2.42 s (3H, CH₃), 2.70 ddd (1H, J=16.2, 5.1, 4.4, CH₂), 2.84 ddd (1H, J=16.2, 7.8, 5.0, CH₂), 3.07 ddd (1H, J=13.5, 8.5, 4.8, NCH₂), 3.24 ddd (1H, J=13.5, 6.1, 3.2, NCH₂), 3.66 ddd (1H, J=11.4, 7.8, 4.3, OCH₂), 3.97 ddd (1H, J=11.4, 5.1, 5.1, OCH₂), 4.71 dd (1H, J=8.5, 3.2, CH), 7.02-7.13 m (4H, C₆H₄), 7.30-7.35 m (2H) and 7.70-7.75 m (2H, C₆H₄S), 7.78 br.t (1H, J=5.8, NH). Found, %: C 64.58; H 5.98; N 4.62. C₁₇H₁₉NO₃S. Calculated, %: C 64.33; H 6.03; N 4.41

N`-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)benzenesulfono-

hydrazide (21). Yield 76%, mp 210-212°C (ethanol), $R_f 0.36$. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3320, 3067 (NH), 1682 (C=O), 1347, 1163 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 4.01 dd (1H, J=11.4, 6.1, CH₂), 4.13 dd (1H, J=11.4, 2.8, CH₂), 4.61 dd (1H, J=6.1,2.8, CH), 6.76-6.84 m (3H) and 6.86-6.91 m (1H, C₆H₄), 7.43-7.49 m (2H, meta - C₆H₅), 7.53-7.59 m (1H, para-C₆H₅), 7.74-7.79 m (2H, orto-C₆H₅), 9.90 br.s (2H, NH). ¹³C NMR spectrum, δ_C, ppm: 64.3, 71.3, 116.6, 117.0, 120.9, 121.0, 127.6, 128.1, 132.1, 138.7, 141.9, 142.6, 165.0. Found, %: C 54.12; H 4.51; N 8.60. C₁₅H₁₄N₂O₅S. Calculated, %: C 53.88; H 4.22; N 8.38.

N[•]-(**2,3-Dihydrobenzo[b]**[**1,4**]**dioxine-2-carbonyl)-4-methylbenzene**sulfonohydrazide (**22**). Yield 73%, mp 188-190°C (ethanol), R_f 0.42. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3324, 3073 (NH), 1680 (C=O), 1341, 1160 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ, ppm: 2.43 s (3H, CH₃), 4.03 dd (1H, J=11.4, 6.1, CH₂), 4.15 dd (1H, J=11.4, 2.8, CH₂), 4.64 dd (1H, J=6.1, 2.8, CH), 6.78-6.90 m (4H, C₆H₄), 7.43-7.49 m (2H) and 7.55-7.60 m (2H, C₆H₄S), 9.91 br.s (2H, NH). Found, %: C 55.38; H 4.83; N 8.37. C₁₆H₁₆N₂O₅S. Calculated, %: C 55.16; H 4.63; N 8.04.

N[•](**3**-Methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)benzenesulfonohydrazide (23). Yield 75%, mp 208-209°C (ethanol), R_f 0.38. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3317, 3052 (NH), 1679 (C=O), 1340, 1159 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.16 d (3H, CH₃, J=6.3Hz), 4.02 dk(1H, CHCH₃, J= 6.8,6.3 Hz), 4.12 d (1H, CHCO, J= 6.8 Hz), 6.73-6.81 m(3H) and 6.82-6.89 m(1H, C₆H₄), 7.46-7.53 m (2H, m-C₆H₅), 7.56-7.62 m (1H, p-C₆H₅), 7.82 -7.87 m (2H, o-C₆H₅), 9.80 br.s (1H, NH), 10.48b.s (1H, NH). Found, %: C 55.29; H 4.79; N 8.30. C₁₆H₁₆N₂O₅S. Calculated, %: C 55.16; H 4.63; N 8.04.

6,7-Dimethoxy-1-methyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (25). Yield 74%, mp 90-92°C (toluene), $R_f 0.41$. IR spectrum, v, cm^{-1} : 1600, 1490 (arom.), 1372, 1160 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.40 d (3H, J=6.7, CH₃), 2.46-2.63 m (2H, CH₂), 3.35 ddd (1H, J=13.7, 9.9, 6.0, NCH₂), 3.70 s (3H, OCH₃), 3.75 s (3H, OCH₃), 3.82 ddd (1H,J=13.7, 5.5, 3.0, NCH₂), 5.00 k (1H, J=6.7, CH), 6.42 s(1H,C₆H₂), 6.60 s (1H, C₆H₂), 7.42-7.55 m (3H, meta, para-C₆H₅), 7.73-7.77 m (2H, orto-C₆H₅). Found, %: C 62.47; H 6.39; N 4.29. C₁₈H₂₁NO₄S. Calculated, %: C 62.23; H 6.09; N 4.03.

6,7-Dimethoxy-1-methyl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**26**).Yield 77%, mp 157-159°C (ethanol), R_f 0.46. IR spectrum, v, cm^{-1} : 1610, 1500 (arom.), 1338, 1170 (SO₂). ¹H NMR spectrum, δ , ppm: 1.39 d (3H, J=6.7, CH₃CH), 2.39 s (3H, CH₃), 2.46-2.64 m (2H, CH₂), 3.32 ddd (1H, J=13.7, 10.3, 5.5, NCH₂), 3.71 s (3H, OCH₃), 3.75 s (3H, OCH₃), 3.74 - 3.82 m (1H, NCH₂), 4.96 k (1H, J=6.7, CH), 6.43 s (1H, C₆H₂), 6.59 s (1H, C_6H_2), 7.22-7.27 m (2H, C_6H_4), 7.59-7.64 m (2H, C_6H_4). Found, %: C 63.38; H 6.70; N 4.09. $C_{19}H_{23}NO_4S$. Calculated, %: C 63.13; H 6.41; N 3.88.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՐԻԼԱԼԿԻԼ-, 1,4-ՔԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆ-2-ԱԼԿԻԼ-, ԻԶՈՔՐՈՄԱՆ-1-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ 6,7-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻ-1-ՄԵԹԻԼ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՏԻԴՐՈԻԶՈՔԻՆՈԼԻՆԻ ՏԻՄԱՆ ՎՐԱ ՆՈՐ ՍԻԼՖՈՆԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵՁՆ ՈԻ ՏԱԿԱՔԱԿՏԵՐԻԱԼ ՏԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԸ

Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Տ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈԻՐԱԴՅԱՆ

Տեղակալված սուլֆոնամիդների չարքում կառուցվածք-կենսաբանական ակտիվու-[Ժյուն կապի որոչակի օրինաչափու[Ժյուններ բացաՀայտելու Համար սին[Ժեզվել են նոր միացու[Ժյուններ տեղակալված արիլալկիլ- և Հետերիլ ֆրագմենտներով: Փոխազդեցու-[Ժյան մեջ են դրվել բենզոլսուլֆոքլորիդը և տոզիլքլորիդը արիլցիկլոպենտիլ-/կամ տետրաՀիդրոպիրանի[/մեԹիլամինների, 1,4-բենզոդիօքսան-2-մե[Ժիլ/կամ է[Ժիլ/-, իզոքրոման-1-մե[Ժիլամինների, ինչպես նաև 6,7-դիմեԹօքսի-1-մե[Ժիլ-1,2,3,4-տետրաՀիդրոիզոքինոլինի Հետ, որի արդյունքում ստացվել են նպատակային սուլֆոնամիդներ: Ուսումնասիրվել են սինԹեզված միացու[Ժյունների Հակաբակտերիալ Հատկու[Ժյունները:

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ СУЛЬФОНАМИДОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАЛКИЛ-, 1,4- БЕНЗОДИОКСАН-2-АЛКИЛ-, ИЗОХРОМАН-1-МЕТИЛАМИНОВ И 6,7-ДИМЕТОКСИ-1-МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

А. А. АГЕКЯН, С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРГСЯН, Г. М. СТЕПАНЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Р. Е. МУРАДЯН

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

С целью выявления определенных закономерностей связи "структура–биологическая активность" в ряду замещенных сульфонамидов нами предпринят синтез новых соединений, содержащих арилалкильные и гетерильные фрагменты. Для этого взаимодействием бензолсульфохлорида и тозилхлорида с арилциклопентил (или тетрагидропиранил)метиламинами и (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метил(или этил)-, изохроман-1-метиламинами, а также с 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином синтезированы соответствующие целевые вещества. Изучены антибактериальные свойства полученных соединений.

REFERENCES

- [1] Агекян А.А., Арустамян Ж.С., Авакян А.С., Вартанян С.О., Мкрян Г.Г., Саргсян А.Б., Маркарян Р.Э. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 218.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010.
- [3] Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. // Russ.J.Org.Chem., 2016, v. 52, №2, p.209.

- [4] Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Gukasyan T.G., Tsatinyan A.S., Shirinyan E.A., Asatryan T.O., Margaryan K.Zh., Grigoryan A.V., Margaryan E.A. // Chem. J.of Armenia, 2010, v. 63, №3, p.398.
- [5] The Use of stems in the selection of International Nonprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2013, WHO.
- [6] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии, М., Медицина, 1971, с. 507.
- [7] Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т. // ДАН Арм.ССР, ХН, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [8] Aghekyan A.A., Mkryan G.G. // Russ J.Gen.Chem., 2015, v.85, №5, p. 1057.
- [9] Landi-Vittori R., Mariny-Bettolo G. // Croat. Chem. Acta, 1957, v. 29, s. 363 [CA 1959, 53:16137d].
- [10] Fourneao E., Bovet D. //Arch. Internat.pharmacodyn., 1933, v. 46, p.178.
- [11] Misiti D., de Marchi F., Rosnati V. // J. Med. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
- [12] Bohme H., Lindenberg K., Priesner H. // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, s. 326.
- [13] Koo J., Avakian S., Martin G.J. // J. Am.chem.Soc., 1955, v. 77, p. 5373.
- [14] Koo J. // J.Org.Chem., 1961, v. 26, №2, p.339.

՝ ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ՝ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Տայաստանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

UDC 547.294.314.07

SYNTHESIS OF A NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED α-AMINO ACID USING THE GLASER REACTION

L. A. HAYRIYAN^{a,b}

 ^aScientific and Production Center "Armbiotechnology" of NAS RA 14, Gyurjyan Str., 0056, Yerevan, Armenia Fax: (+37410) 654180
 ^bInstitute of Pharmacy, Yerevan State University 1, Alex Manoukyan Str., 0025, Yerevan, Armenia Fax: (374-60)710410
 E-mail: lianahayriyan@mail.ru

A method for the synthesis of a new enantiomerically enriched (S)-2-amino-8-hydroxy-octa-4,6-diynoic acid using the Glaser reaction has been developed. Ni(II) Schiff base complex of propargylglycine and a chiral auxiliary agent (S)-2-N-[N'-(benzylprolyl)-amino]benzophenone was used as the starting synthon.The enantiomeric excess (ee) of the isolated target amino acid exceeds 98%.

Table 1, references 10.

Non-protein amino acids have completely different application areas [1]. In humans, they play an important role as intermediate metabolic products, for example, in the biosynthesis of the neurotransmitter of gammaaminobutyric acid (GABA) [2]. Many amino acids are used to synthesize other molecules, for example: tryptophan is a precursor of the neurotransmitter serotonin [3]. L-Tyrosine and its predecessor, phenylalanine, are precursors of the neurotransmitters dopamine, adrenaline and norepinephrine of catecholamines [4]. Glycine is the precursor of porphyrins [5]. Some non-protein amino acids are used by plants to protect against herbivores. For example, canavanine is an analogue of arginine, which is found in many legumes and in particularly large quantities in Canavalia gladiata (xiphoid canal) [6]. This amino acid protects plants from predators, for example insects, and when some untreated legumes are used they can cause diseases in humans and poisoning in animals grazing in the areas of these plants growing [7].

Non-protein amino acids, which are derivatives of protein amino acids, contain radicals of different nature in the side group, as for example, acetylene, olefin, aromatic, heterocyclic substituents. Among these amino acids there is a large class of unsaturated amino acids that are considered to be valuable synthetic compounds in the field of organic chemistry. For example, studies of the biological activity of propargylglycine have shown that it strongly inhibits the growth of *Saccharomyces cerevisiae* and to a lesser extent, *E. coli;* it also acts as an amylase suppressor and activates pyridoxal phosphate-dependent enzymes [8].

This paper reports on the synthesis of a new unsaturated amino acid containing two acetylenic groups linked by a C–C bond (see Scheme). Ni^{II}complex of the Schiff base of (*S*)-propargylglycine and chiral auxiliary (*S*)-BPB (**1**) was used as the initial amino acid synthon, and propargyl alcohol was used as the second terminal agent. Complex **1** was synthesized according to the previously developed method [9].



To determine the optimal conditions for the Glaser reaction of complex **1**, various systems (solvent and base) CH_3CN/K_2CO_3 , $CH_3CN/NaOH$, 1,4-dioxane/K₂CO₃, 1,4-dioxane/NaOH, 1,4-dioxane/triethylamine were investigated. The reaction was carried out both at room temperature and when heated to 120°C and with periodic air supply. The reaction was monitored by TLC [SiO₂, $CH_3COOC_2H_5/CH_3COCH_3=5/1$] by the disappearance of traces of the starting complex **1** and the formation of products **2**. The results are shown in Table.

Solvent	Basis, (eq.)	Duration, hour	T, ⁰C	Chemica l yield, % *
CH ₃ CN	$K_2CO_3(3)$	4	20	<5
CH ₃ CN	$K_2CO_3(5)$	4	100	15
1,4-dioxane	$K_2CO_3(3)$	6	45	10
1,4-dioxane	NaOH (3)	6	60	5
1,4-dioxane	NaOH (5)	8	120	7
1,4-dioxane	Triethylamine**	7	60	50
1,4-dioxane	Triethylamine**	10	120	60-65

Cross-coupling reaction of complex 1with propargyl alcohol

The ratio of the original complex / CuJ/HC=C-CH₂-OH = 1/1/3

* – Chemical yield was determined according to TLC, according to the ratio of the original and the resulting complex

** – for 1 g of the initial complex 10 ml of 1,4-dioxane and 10 ml of triethylamine

As follows from the data of Table, the best results on the degree of conversion of the starting complex 1 were recorded in dioxane with heating and an excess of triethylamine base.

Isolation and purification of the target amino acid from the reaction mixture of the alkylated complex **2**, was carried out according to the standard procedure. The enantiomeric excess (ee) of the isolated amino acid, according to chiral HPLC, exceeded 99%.

Thus, as a result of the research, a new enantiomerically enriched (S)-2amino-8-hydroxy-octa-4,6-diynoic acid (**3**) containing bis-acetylene bonds was obtained.

Experimental part

The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Mercury 300 Varian instrument (300 *MHz*). Optical rotation was measured on a Perkin Elmer polarimeter, and the enantiomeric purity of the amino acid was determined by HPLC analysis using a chiral phase of the "Diaspher-110-Chirasel-E-PA" type $6.0 \ \mu m$, column $4.0 \times 250 \ mm$. The melting point was measured on a "Stuart SMP3" instrument. We used amino acid and other reagents from Aldrich and Reahim.

The technique of cross-coupling reaction. To 1 g (0.002 mol) of complex with 0.384 g (0.002 mol) of copper iodide in 10 ml of 1,4-dioxane, 10 ml of triethyl amine and 0.345 ml (0.006 mol) of propargyl alcohol were added. The mixture was stirred while heating to 110-120°C. The reaction was

monitored by TLC [SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CHCl₃ (3/1)] following the disappearance of traces of the initial complex **1**. After completion of the reaction, the mixture was extracted with CHCl₃, concentrated, the complex was purified by column chromatography [SiO₂, 3×20 *cm*, CH₃COOC₂H₅/CHCl₃ (3/1)].

Complex 2. Yield 66.6%. Calcd for C₃₃H₂₉N₃NiO₄ (589.15): C 67.14: H 4.95; N 7.12. Found: C 67.06; H 4.82; N 7.08. Mp. 229 °C. [α]_D²⁰=+2'447.3° (c 0.15, CH₃OH).¹H NMR (CDCl₃, δ , J/Hz.): δ = 2.04-2.17 (2H, m, γ , δ -H Pro); 2.33 (1H, w,dd, J=17.8, 7.9, CH₂CH); 2.41-2.55 (1H, m, β-H Pro); 2.75 (1H, wd, J=17.8, CH₂CH); 2.90-3.02 (1H, m, β-H Pro); 3.20 (1H, br. OH); 3.52 (1H, dd, J=10.8, 6.1, α -H Pro); 3.56-3.67 (2H, m, γ , δ -H Pro); 3.63 (1H, d, J=12.5, CH₂Ph); 4.02 (1H, dd, J=7.9, 1.9, CHCH₂); 4.42 (1H, d, J=12.5, CH₂Ph); 4.23 (2H, ws, OCH₂); 6.66 (1H, dd, J=8.2, 2.2, C₆H₄); 6.69 (1H, ddd, J=8.2, 6.4, 1.1 C₆H₄); 7.03 (1H, br.d, J=7.4, Ar); 7.17 (1H, ddd, $J=8.6, 6.4, 2.2, C_6H_4$; 7.19 (1H, br. t, J=7.4, Ph); 7.26-7.30 (1H, m, Ar); 7.32-7.39 (2H, m, Ph); 7.45-7.56 (3H, m, Ar); 8.08-8.12 (3H, m, Ar); 8.13 (1H, dd, J=8.6, 1.1, C₆H₄). ¹³C NMR (75.5 m.d., *Hz*, CDCl₃): $\delta = 23.9$ (γ -CH₂ Pro); 24.3 (CH₂C≡C); 30.7 (β-CH₂ Pro); 51.2 (CH₂OH); 57.7 (δ-CH₂ Pro); 63.9 (CH₂ Ph); 67.0 (CH); 70.2 (C=C); 70.8 (CH) 71.4 (C=C); 75.8 (C=C); 77.4 (C=C); 120.9 (4-CH C₆H₄); 124.0 (6-CH C₆H₄); 126.3; 126.8 (CH); 127.8 (CH); 129.0 (3.3 -CH Ph); 129.0 (CH); 129.2 (CH); 129.3 (CH); 130.1 (CH); 131.7 (2.2 □-CH Ph); 132.6 (3-CH C₆H₄); 133.5 (5-CH C₆H₄); 133.6; 134.2; 142.9; 172.0; 178.6; 180.6.

Isolation of the target amino acid from the complex was carried out according to the standard procedure [10]. To do this, 5 *ml* of CH₃OH was added to the complex and 5 *ml* of an aqueous solution of 2N HCl was added to the mixture with stirring and heating to 50°C. After the red color, characteristic of these complexes, disappeared from the solution, the initial chiral auxiliary reagent (S)-BPB was extracted with chloroform. The aqueous fraction was subjected to ion exchange purification using cation exchange resin Ku-2×8 in the H⁺ form (eluent 8% NH₄OH), the ammonia eluate was concentrated under vacuum.

(S)-2-Amino-8-hydroxy-octa-4,6-diynoic acid (3) Yield 48%. Calcd. forC₈H₉NO₃ (167.07), C, 57.48; H, 5.43; N, 8.38. Found: C 57.42; H 5.42; N 8.51. Mp. 202 °C, $[\alpha]_D^{20} = +77.3^\circ$ (c 0.15, HCl). ¹H NMR (D₂O, δ , m.d., *Hz*): $\delta = \delta$ 4.37 (2H, t, *J* = 0.9, CH₂-OH), 4.01 (1H, t, *J* = 5.6, CH), 3.06 (2H, d, *J* = 5.6, CH₂).

ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ ՆՈՐ α-ԱՄԻՆԱԹԹՎԻ ՍԻՆԹԵԶ ԳԼԱԶԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ

L. Ա. **ՏԱՅՐԻՅԱՆ**

Մչակվել է սինԹեղի մեԹող, Հիմնված պրոպարդիլդլիցինի և (S)-2-N-[(N'-բենդիլպրոլիլ)ամինա]բենդոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեադենտի Շիֆի Հիմքի Հետ Ni(II) իոնի առաջացրած ՀարԹ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաԹԹվային մնացորդի վրա: Որպես ռեադենտ օդտադործվել են պրոպարդիլսպիրտ. Գլադերի ռեակցիան իրականացվել է 1,4-դիօքսանի միջավայրում եռեԹիլամինի ներկայուԹյամբ և տաքացման պայմաններում, օդի Հոսքի պարբերաբար մղմամբ: Արդյունքում սինԹեղվել է երկակի եռակի կապ պարունակող էնանԹիոմերապես Հարստացված նոր ամինաԹԹու՝ (S)-2-ամինո-8-Հիդրոքսիօկտա-4,6-դիինաԹԹու:

ՍինԹեգի ստերեոսելեկտիվուԹյունը կազմում է 90-92%, իսկ սինԹեզված նպատակային ամինաԹԹվի էնանԹիոմերային մաջրուԹյան աստիճանը գերազանցում է 95%: ՍինԹեզված ամինաԹԹվի և միջանկյալ կոմպլեջսի կառուցվածջն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոչվել են ֆիզիկաջիմիական անալիզի ժամանակակից մեԹոդներով:

СИНТЕЗ НОВОЙ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННОЙ а -АМИНОКИСЛОТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕАКЦИИ ГЛАЗЕРА

Л. А. АЙРИЯН^{а,б}

^аНаучно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН Республики Армения Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14 Факс: (+37410) 654180 ⁶ Ереванский государственный университет, Институт фармации, Армения, 0025 Ереван, ул. А. Манукяна, 1 Факс: (374-60)710410 Е-mail: lianahayriyan@mail.ru

Разработан метод синтеза новой энантиомерно обогащенной (S)-2-амино-8гидроксиокта-4,6-диинокислоты с помощью реакции Глазера. В качестве исходного синтона был использован Ni(II) комплекс основания Шиффа пропаргилглицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)-амино]бензофенона.

В настоящей работе сообщается о синтезе новой ненасыщенной аминокислоты, содержащей две ацетиленовые группы, соединенные С-С связью. Наилучшие результаты по степени конверсии исходного комплекса были зафиксированы в среде диоксана при нагревании и избытке основания триэтиламина.

Стереоселективность синтеза составляет 90-92%, а степень чистоты синтезированной целевой аминокислоты превышает 95%. Структура и абсолютная конфигурация синтезированной аминокислоты и промежуточного комплекса определены современными методами физико-химического анализа.

REFERENCES

- [1] Saghyan A.S. // Enantiomerically pure non-proteinaminoacids:methods of production. Monograph, Science, Moscow, 2010, p. 341.
- [2] Yehezkel Ben-Ari // Nature Reviews Neuroscience, 2002, v. 3, №9, p. 728
- [3] Murray R.K., Granner D.K., Mayers P.A., Rodwell V.W. Harper's biochemistry, 1988, p. 700.
- [4] Aleinikov T.L., Rubtsova G.V. // Guide to practical classes in biological chemistry, 1988, p. 178.
- [5] Leninger A. Fundamentals of biochemistry: T. 2. Per.: World. 1985, p. 662.
- [6] Brown D.H., Fowder L. //Phytochemistry, 1966, v. 5, p. 887.
- [7] Ellington E.V., Hassall C.H., Plimmer J.R. // J. Chem. Soc., 1959, p. 80.
- [8] Gershon H, Meek JS, Dittmer K. // J. AM. Chem. Soc., 1949, v. 71, p. 3573.
- [9] Saghyan A.S., Petrosyan S.Gh., Mkrtchyan A.F., Mkrtchyan G.M., Langer P. // Chem. Journal of Armenia, 2013, v. 66, p. 588.
- [10] Belokon Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

՝ Տայաստանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

UDC 542.921+547.415+661.185.23

THE SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW AMMONIUM SALTS CONTAINING 4-(PROP-2-YN-1-YLOXY)BUT-2-ENYL GROUP

¹M. O. MANUKYAN, ¹K. S. BARSEGHYAN, ²A. V. BABAKHANYAN, ¹R. V. PARONIKYAN, ¹H. M. STEPANYAN, ¹A. A. SHAHKHATUNI and ¹A. Kh. GYULNAZARYAN

¹The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: manukyanmeri@gmail.com
²Armenian State Pedagogical University after Kh. Abovyan 17, Tigran Mets Ave., Yerevan, 0010, Armenia

Quaternary ammonium salts containing along with 4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl group an alkyloxycarbonylmethyl group have been synthesized. The synthesized salts were established to have from moderate to high antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms depending on the length of alkyl radical of the alkyloxycarbonylmethyl group. The acute toxicity of some synthesized compounds has been investigated.

Tables 2, references 18.

The shortage of new antibacterial drugs and increasing resistance of bacteria to antimicrobial agents are important issues in drug development studies.

Cationic surfactants, particularly, unsaturated quaternary ammonium compounds (QAC), including various alkyl chain lengths or alkyl chains with the same length however with different hydrophobic substituent [1] possess a wide spectrum of antimicrobial activity and are very prospective as bactericide agents [2-4]. The activities of the quaternary ammonium compounds were attributed to their effect on the cell wall resulting in a direct or indirect lethal effect on the cell viability [5]. Factors controlling their antimicrobial activity are molecular hydrophobicity [6], adsorbability [7], surface activity [3] and electron density [8, 9] of the ammonium nitrogen atom.

It should be mentioned that along with high antimicrobial activity they also show good storage stability [10]. QAC belong to moderately dangerous substances but the majority of them in the applied concentrations are very good in safety in relation to human body [11].

From the other side, bacterial resistance is a significant problem in the treatment of bacterial infections [2]. This emerging resistance has fueled a continuous search for new antibiotics and, therefore, seeking new drugs with antimicrobial activity and fewer side effects is still a goal for medicinal chemists.

According to literature data, QAC containing propargyl and allyl type groups, reveal bactericidal properties [3, 12]. Earlier we established antimicrobial activity of surface-active dimethylalkyloxycarbonylmethyl-4-allyloxybut-2-ynyl ammonium chloride salts against gram-positive and gram-negative microorganisms [13].

As a continuation of these studies and with a purpose to reveal the dependence of the antimicrobial activity on the structure of ammonium salt, the synthesis of new QAC containing along with alkyloxycarbonylmethyl group 4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl group and study of their antimicrobial properties are of particular interest.

The initial ammonium salts **1-9** were synthesized by interaction of (E)-N,N-dimethyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl-1-amine [14] with alkyl esters of bromo(chloro)acetic acid in a molar ratio 1:1 in absolute diethyl ether at room temperature with high yields (85-96%).



 $\begin{array}{l} R = CH_3 \ (1); \ C_5H_{11} \ (2); \ C_6H_{13} \ (3); \ C_7H_{15} \ (4); \ C_8H_{17} \ (5); \ C_9H_{19} \ (6); \ C_{10}H_{21} \ (7); \\ C_{11}H_{23} \ (8); \ C_{12}H_{25} \ (9); \ Hlg = Br \ (1); \ Cl \ (2-9) \end{array}$

The synthesized ammonium salts are hygroscopic waxy substances, readily soluble in water, the structures of which were confirmed by the data of IR and ¹H NMR spectra and their purity was checked by TLC.

The antimicrobial activity of compounds **1-9** was studied by the method of "agar diffusion" and "serial dilutions" on meat-peptone broth (pH=7.2-7.4) when the bacterial load was 20 *mln* of microbial bodies per 1 *ml* of media [15, 16]. Gram-positive staphylococci (St. aureus 209p, 1) and gram-negative bacilli (St. dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) were used in experiments. The investigated substances 0.1 *ml* of each in the form of physiological solutions of 1:20 concentration were applied on the slant of used strains of microorganisms in Petri dish. Record of the results was carried out by the diameter (*d*, *mm*) of the zone of no growth of microorganisms on the site of the substance application after the daily cultivation of test cultures in a thermostat at 37° C.

Using the method of serial dilutions rows of 7-8 tubes containing a nutrient medium with various concentrations of the tested compounds, starting with 1000 mkg/ml and lower, were composed. The tubes were seeded with similar amounts of bacterial suspension prepared from an 18 *hour* culture. The experimental results were recorded visually following the intensity of microbes growth after 20-24-*h* incubation in a thermostat at 37°C. A well-known drug Furazolidone [17], the solution of which was prepared in DMSO, was used as a control under similar conditions.

Study of the antimicrobial activity of compounds **1-9** by the method of "agar diffusion" showed that they had antimicrobial effect against grampositive and gram-negative test cultures inhibiting growth of microorganisms in the zone of 15-45 *mm* in diameter (Table 1) depending on the length of alkyl radical of alkyloxycarbonylmethyl group. The only exception is the compound **1**, which had no antimicrobial activity.

Table 1

	R	Diameter of the zone of growth inhibition (<i>mm</i>)				MIC, mkg/ml	
Compound		staphylococcus		Sh.			Sh.
		aureus		dysen-	E.	St.	dysen-
		209p	1	terae	Coli	aureus	terae
				flexneri	0-55	209p	flexneri
				6858			6858
1	CH ₃	0	0	0	0	-	-
2	C ₅ H ₁₁	22	19	21	22	-	-
3	C ₆ H ₁₃	31	25	22	21	1000	1000
4	C ₇ H ₁₅	38	33	25	22	125	500
5	C ₈ H ₁₇	32	33	33	25	625	625
6	C ₉ H ₁₉	45	40	37	22	31.2	125
7	C ₁₀ H ₂₁	35	40	23	22	3.9	15.6
8	C ₁₁ H ₂₃	30	35	21	20	1.9	7.8
9	$C_{12}H_{25}$	26	27	17	15	1.9	1.9
Furazolidone		25	24	24	23	31.2	31.2

Antimicrobial activity of compounds 1-9

The antimicrobial activity of compounds **3-9** was also studied by the method of "two-fold serial dilutions". It was established that compounds **3-5** had antimicrobial activity only in high concentrations (Table 1). But compounds **6-9** had a strong antimicrobial power; their minimal inhibiting concentration (MIC) was 1.9-31.2 *mkg/ml*, which many times exceeded the antibacterial activity of control drug Furazolidone. Only compound **6** inhibited the growth of gram-negative microorganisms in 125 *mkg/ml* concentration. The most active compound was dimethyl-(4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl)dodecyloxycarbonylmethyl ammonium chloride (**7**), revealing antibacterial activity in concentration 1.9 *mkg/ml*.

The acute toxicity of most active compounds **7-9** by the method [18] and according to guidance "Requirements for preclinical study of the general toxic effect of new pharmacological substances" (1985) and "Rules for preclinical evaluation of the safety of pharmacological agents" (GLP) (1992) have been also investigated. As a result of performed experiments toxic doses of compounds were established. In determining the parameters of toxicity (lethal dose $100\% - LD_{100}$, lethal dose $50\% - LD_{50}$ and maximum tolerated dose – MTD) drugs were administered to animals once, intraperitoneally and peroral in 5-6 different doses using 6 white mongrel mice for each dose. LD_{50} was determined by the method of Litchfield and Wilcoxon [18].

Acute toxicity data of compounds **7-9** are given in Table 2.

Table 2

	Intraperitoneally			Peroral			
Compound	LD ₁₀₀	LD_{50}	MTD	LD ₁₀₀	LD ₅₀	MTD	
7	50	35 (28.9-42.6)	20	500	350 (294.0-416.5)	200	
8	75	45 (37.8-53.5)	30	750	500 (423.7-590.0)	300	
9	50	30 (25.0-36.0)	20	500	350 (291.7-420.0)	250	

Acute toxicity of compound 7-9

As seen from the results of acute toxicity of investigated compounds 7-9, they belong to the class of compounds with moderate toxicity.

Hereby, the dependence of biological activity on the structure of studied compounds has been shown. The results indicate the feasibility of the synthesis of new highly efficient compounds in this series.

Experimental Section

IR spectra were recorded on a Specord IR-75 instrument in mineral oil or thin layer. NMR spectra were registered on a Varian "Mercury-300" (300 *MHz*) spectrometer from DMSO- d_6 -CCl₄ solutions at 303 K; chemical shifts

were reported relative to internal TMS. TLC analysis was performed using "Silufol UV-254" plates eluting with butan-1-ol-ethanol-water-acetic acid, 10:7:6:4 (for ammonium salts) and detecting with iodine vapor.

(*E*)-N,N-dimethyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl-1-amine was synthesized as reported in [14]. Yield 83% bp 70-72°C (4 mm Hg), n_D^{20} 1.4600. IR spectrum, v, cm^{-1} : 3290 (C=CH), 2100 (C=C), 1100 (COC), 630 [δ (C=CH)]. ¹H NMR spectrum, δ , ppm, Hz: 2.14 s (6H, NCH₃); 2.73 t (1H, =CH, J=2.4); 2.83-2.86 m (2H, NCH₂); 3.97-4.00 m (2H, OCH₂); 4.06 d (2H, J=2.4, OCH₂C=CH); 5.54-5.73 m (2H, CH=CH). Found, %: C 70.65; H 9.71; N 9.24. C₉H₁₅NO. Calculated, %: C 70.59; H 9.80; N 9.15.

Ammonium salts 1-9. To a solution of 0.0015 *mole* of (*E*)-N,N-dimethyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-enyl-1-amine in 3 *ml* of anhydrous ether was added dropwise 0.0015 *mole* of halide. The reaction mixture was kept at room temperature for 3-5 days. The formed salt was washed several times with anhydrous ether or hexane and dried in a desiccator over CaCl₂. Obtained salts are hygroscopic waxy substances. IR spectra, v, cm^{-1} : 1135, 1180, 1730 (COO), 640, 3180 (C=CH), 2100 (C=C), 1080 (COC), 890, 920, 990, 1640, 3025, 3090 (C=C).

(*E*)-*N*-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-*N*,*N*-dimethyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-en-1-ammonium bromide (1). Yield 85%. R_f 0.41. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 2.98 t (1H, =CH, *J*=2.4); 3.34 s (6H, NCH₃); 3.83 s (3H, OCH₃); 4.13-4.16 m (2H, OCH₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, CH₂C=CH); 4.37 dd (2H, *J*₁=7.5, *J*₂=0.8, NCH₂CH=); 4.62 s (2H, CH₂C=O); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.5, *J*₃=1.6, NCH₂CH=); 6.22 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, *J*₃ 0.8, OCH₂CH=). Found, %: N 4.64; Br⁻ 26.22. C₁₂H₂₀BrNO₃. Calculated, %: N 4.57; Br⁻ 26.14.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(pentyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (2). Yield 89%. $R_f 0.49$. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.94 t (3H, *J*=6.9, O(CH₂)₄C<u>H</u>₃); 1.33-1.40 m (4H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₂CH₃); 1.64-1.74 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂(CH₂)₂CH₃); 2.97 t (1H, *J*=2.4, \equiv CH); 3.37 s (6H, NCH₃); 4.12-4.15 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C \equiv CH); 4.19 t (2H, *J*=6.8, OC<u>H</u>₂C₄H₉); 4.43 d (2H, *J*=7.4, NC<u>H</u>₂CH=); 4.71 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.4, *J*₃ 1.6,NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 4.36; Cl⁻11.51. C₁₆H₂₈ClNO₃. Calculated, %: N 4.41; Cl⁻11.18.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(hexyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (3). Yield 90%. $R_{\rm f}$ 0.46. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.93 t (3H, *J*=6.9, O(CH₂)₄C<u>H</u>₃); 1.31-1.40 m (6H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₃CH₃); 1.64-1.72 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂(CH₂)₃CH₃); 2.97 t (1H, *J*=2.4, \equiv CH); 3.36 s (6H, NCH₃); 4.12-4.15 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C \equiv CH); 4.19 t (2H, *J*=6.8, OC<u>H</u>₂C₅H₁₁); 4.42 d (2H, *J*=7.4, NC<u>H</u>₂CH=); 4.71 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.4,
J_3 =1.6,NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, J_1 =15.4, J_2 =4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 4.31; Cl⁻ 10.81. C₁₇H₃₀ClNO₃. Calculated, %: N 4.22; Cl⁻ 10.71.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(heptyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (4). Yield 90%. $R_f \ 0.50$. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.90 t (3H, *J*=6.7, O(CH₂)₆C<u>H</u>₃); 1.26-1.40 m (8H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₄CH₃); 1.63-1.72 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂C₅H₁₁); 2.96 t (1H, *J*=2.4, \equiv CH); 3.36 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C≡CH); 4.19 t (2H, *J*=6.9, OC<u>H</u>₂C₆H₁₃); 4.42 d (2H, *J*=7.5, NC<u>H</u>₂CH=); 4.71 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.5, *J*₃=1.6,NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 4.13; Cl⁻ 10.19. C₁₈H₃₂ClNO₃. Calculated, %: N 4.05; Cl⁻ 10.27.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(octyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (5). Yield 88%. R_f 0.43. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.90 t (3H, *J*=6.7, O(CH₂)₇C<u>H</u>₃); 1.24-1.40 m (10H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₅CH₃); 1.63-1.73 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂C₆H₁₃); 2.96 t (1H, *J*=2.4, ≡CH); 3.37 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C≡CH); 4.19 t (2H, *J*=6.8, OC<u>H</u>₂C₇H₁₅); 4.44 d (2H, *J*=7.5, NC<u>H</u>₂CH=); 4.73 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.5, *J*₃=1.6, NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 3.76; Cl⁻ 10.02 C₁₉H₃₄CINO₃. Calculated, %: N 3.89; Cl⁻ 9.87.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(nonyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (6). Yield 91%. R_f 0.52. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.89 t (3H, *J*=6.8, O(CH₂)₈C<u>H</u>₃); 1.24-1.39 m (12H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₆CH₃); 1.63-1.73 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂C₇H₁₅); 2.96 t (1H, *J*=2.4, ≡CH); 3.37 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C≡CH); 4.19 t (2H, *J*=7.0, OC<u>H</u>₂C₈H₁₇); 4.44 d (2H, *J*=7.4, NC<u>H</u>₂CH=); 4.73 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.4, *J*₃=1.6, NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 3.83; Cl⁻ 9.64. C₂₀H₃₆ClNO₃. Calculated, %: N 3.75; Cl⁻ 9.50.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(decyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy)but-2-en-1-ammonium chloride (7). Yield 96%. $R_f \ 0.45$. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.89 t (3H, *J*=6.7, O(CH₂)₉C<u>H</u>₃); 1.24-1.38 m (14H, O(CH₂)₂(C<u>H</u>₂)₇CH₃); 1.63-1.72 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂C₈H₁₇); 2.95 t (1H, *J*=2.4, =CH); 3.36 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C=CH); 4.19 t (2H, *J*=6.9, OC<u>H</u>₂C₉H₁₉); 4.42 d (2H, *J*=7.5, NC<u>H</u>₂CH=); 4.70 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.5, *J*₃=1.6, NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 3.73; Cl⁻ 9.24. C₂₁H₃₈ClNO₃. Calculated, %: N 3.61; Cl⁻ 9.16.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(undecyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy) but-2-en-1-ammonium chloride (8). Yield 94%. $R_{\rm f}$ 0.41. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.88 t (3H, J=6.7, O(CH₂)₁₀CH₃); 1.22-1.38 m (16H, O(CH₂)₂(CH₂)₈CH₃); 1.62-1.72 m (2H, OCH₂CH₂C₉H₁₉); 2.98 t (1H, *J*=2.4, =CH); 3.37 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OCH₂CH=); 4.16 d (2H, *J*=2.4,

71

C<u>H</u>₂C=CH); 4.18 t (2H, J=6.9, OC<u>H</u>₂C₁₀H₂₁); 4.44 d (2H, J=7.5, NC<u>H</u>₂CH=); 4.72 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, J_I =15.4, J_2 =7.5, J_3 =1.6, NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, J_I =15.4, J_2 =4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 3.54; Cl⁻ 9.02. C₂₂H₄₀ClNO₃. Calculated, %: N 3.48; Cl⁻ 8.84.

(*E*)-*N*,*N*-Dimethyl-*N*-(2-oxo-2-(dodecyloxy)ethyl)-4-(prop-2-yn-1yloxy) but-2-en-1-ammonium chloride (9). Yield 89%. R_f 0.55. ¹H NMR spectrum, δ , *ppm*, *Hz*: 0.89 t (3H, *J*=6.7, O(CH₂)₁₁C<u>H</u>₃); 1.23-1.38 m (18H, O(CH₂)₂(C<u>H₂</u>)₉CH₃); 1.62-1.72 m (2H, OCH₂C<u>H</u>₂C₁₀H₂₁); 2.96 t (1H, *J*=2.4, =CH); 3.37 s (6H, NCH₃); 4.12-4.16 m (2H, OC<u>H</u>₂CH=); 4.17 d (2H, *J*=2.4, C<u>H</u>₂C=CH); 4.18 t (2H, *J*=7.0, OC<u>H</u>₂C₁₁H₂₃); 4.44 d (2H, *J*=7.5, NC<u>H</u>₂CH=); 4.71 s (2H, NCH₂CO); 5.95 ddt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=7.5, *J*₃=1.6, NCH₂C<u>H</u>=); 6.21 dt (1H, *J*₁=15.4, *J*₂=4.9, OCH₂C<u>H</u>=). Found, %: N 3.44; Cl⁻ 8.65. C₂₃H₄₂ClNO₃. Calculated, %: N 3.37; Cl⁻ 8.54.

The research was supported by the SCS of RA (grant 11B-1d024).

4-(ՊՐՈՊ-2-ԻՆ-1-ԻԼՕՔՍԻ)ԲՈԻՏ-2-ԵՆԻԼ ԽՈԻՄԲ ՊԱՐՈԻՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱՄՈՆԻՈԻՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵՁՆ ՈԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈԻԹՅԱՆ ՈԻՍՈԻՄՆԱՍԻՐՈԻՄԸ

Մ. Օ. ՄԱՆՈԻԿՅԱՆ, Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ, Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ղ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՇԱՂԽԱԹՈԻՆԻ և Ա. Խ. ԳՅՈԻԼՆԱԶԱՐՅԱՆ

ՍինԹեզվել են 4-(պրոպ-2-ին-1-իլօջսի)բուտ-2-ենիլ խմբի Հետ մեկտեղ ալկիլօջսիկարբոնիլմեԹիլ խումբ պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղեր: Հաստատվել է, որ սինԹեղված աղերն օժտված են միջինից մինչև բարձր Հակամանրէային ակտիվու-Թյամբ գրամդրական և գրամբացասական մանրէների նկատմամբ՝ կախված ալկիլօջսիկարբոնիլմեԹիլ խմբում ալկիլ ռաղիկալի երկարուԹյունից: Ուսումնասիրվել է սինԹեղված որոչ միացուԹյունների սուր ԹունականուԹյունը:

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 4-(ПРОП-2-ИН-1-ИЛОКСИ)БУТ-2-ЕНИЛЬНУЮ ГРУППУ

¹М. О. МАНУКЯН, ¹К. С. БАРСЕГЯН, ²А. В. БАБАХАНЯН, ¹Р. В. ПАРОНИКЯН, ¹Г. М. СТЕПАНЯН, ¹А. А. ШАХАТУНИ и ¹А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН

¹Научно-исследовательский центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения Армения, Ереван, 0014, пр. Азатутян, 26 E-mail: manukyanmeri@gmail.com ²Армянский государственный педагогический университет им. Х.Абовяна Армения, Ереван, 0010, пр. Тиграна Меца, 17

Синтезированы четвертичные аммониевые соли, содержащие наряду с 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильной алкилоксикарбонилметильную группу. Установлено, что синтезированные соли обладают от средней до высокой антимикробной активностью по отношению грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от длины алкильного радикала алкилоксикарбонилметильной группы. Изучена острая токсичность некоторых синтезированных соединений.

REFERENCES

- [1] Zhao T., Sun G. // J.Appl. Microbiol., 2008, v.104, p.824.
- [2] Li J., Wakefield B.D., Ruble J.G., Stiff C.M., Romero D.L., Marotti K.R., Sweeney M.T., Zurenko G.E., Rohrer D.C., Thorarensen A. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett., 2007, v. 17 (8), p. 2347.
- [3] Babakhanyan A.V., Manukyan M.O., Babayan J.R., Harutyunyan R.S. // Russ. J. Appled Chem., 2008, v. 81, №3, p. 452 (Engl. Transl.).
- [4] Okazaki K., Maeda T., Nagamune H., Manabe Y., Kourai H. // Chem. Pharm. Bull., 1997, v. 45, №12, p. 1970.
- [5] Kourai H., Yabuhara T., Shirai A., Maeda T., Nagamune H. // Eur. J. Med. Chem., 2006, v. 41, p. 437.
- [6] Kourai H., Manabe, Y., Matsutani E., Hasegawa Y., Nakagawa K. // J. Antibact. Antifung. Agents, 1995, v. 23, p. 271.
- [7] Kourai H., Machikawa F., Horie T., Takeichi K., Shibasaki I. // J. Antibact. Antifung. Agents, 1983, v. 11, p.51.
- [8] Maeda T., Goto S., Manabe Y., Okazaki K., Nagamune H., Kourai H. // Biocontrol Sci., 1996, №1, p. 41.
- [9] Okazaki K., Maeda T., Nagamune H., Kourai H. // Biocontrol Sci., 1996, №1, p. 51.
- [10] Valikov V.I. Antimicrobial agents and methods of disinfection. M., Medicine, 1977.
- [11] Tsubaki H., Nakajima E., Shigehara E. // J. Pharmacobio-Dyn., 1986, v. 9, №9, p. 737.
- [12] Hovakimyan S.A., Babakhanyan A.V., Gyulnazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Babayan J.R., Harutyunyan R.S. // Russ. J. Appled Chem., 2001, v. 74, №11, p. 1968 (Engl. Transl.).
- [13] Manukyan M.O., Babakhanyan A.V., Babayan J.R. // Scientific News of ASPU af. Kh.Abovyan, 2009, №1 (11), p. 33.
- [14] Manukyan M.O., Gyulnazaryan A.Kh., Babakhanyan A.V., Shahkhatuni A.A., Barseghyan K.S. // Russian Journal of General Chemistry, 2018, v. 88, №2, p. 325 (engl. trans.).
- [15] Egorov N.S. Fundamentals of antibiotics. M., High School, 1979, 171 p.
- [16] Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Editor *Khabrieva R.* Medicine, 2005, p. 264.
- [17] Mashkovsky M.D. // Pharmaceutical drugs. M., New Wave, 2010, 851 p.
- [18] Belenky M. Elements of quantitative evaluation of the pharmacological effect, Riga, 1959, 104 p.

՝ ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ՝ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.652+547.856

СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОНАФТАЛИНА И ДИГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНА

К. К. АЙРАПЕТЯН

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

Поступило 5 XI 2018

На базе 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила синтезированы ацилпроизводные, которые циклизованы в 2-замещённые 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны. Алкилированием последних получены N- и О-алкилированные продукты. Хлорированием 4-оксобензохиназолинов синтезированы 4-хлорпроизводные, исходя из которых получены 4-амино- и 4-гидразинопроизводные. Конденсацией последнего с ортомуравьиным эфиром синтезирован 4,4-диметил-11-фенил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-c]хиназолин. Изучение биологических свойств синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют антибактериальные и противоопухолевые свойства.

Табл. 1, библ. ссылок 17

Литературные данные свидетельствуют, что бензо[h]хиназолины обладают биологической активностью [1-7]. Проведённые нами ранее исследования показали, что 5,5-дизамещённые бензо[h]хиназолины проявляют антибактериальные [8-11], противоопухолевые [12], антимоноаминоксидазные и противосудорожные [13,14] свойства. В продолжение этих исследований в настоящем сообщении приводятся данные о синтезе и свойствах 2-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Взаимодействием аминонитрила **1** [15] с хлорангидридами карбоновых кислот синтезированы ацилпроизводные **2-4**, которые в присутствии хлористого водорода в абсолютном этаноле подвергнуты циклизации, что привело к 2-замещённым 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онам **5-7**. Изучено алкилирование бензо[h]хиназолинов **5-7** алкилгалогенидами (метилйодид и этилйодид)

в присутствии едкого кали. При использовании в качестве алкилирующего агента метилйодида получены N-замещённые продукты 8-10, в то время как применение этилйодида приводит к образованию О-замещённого продукта 11, что полностью согласуется с проведёнными нами ранее исследованиями [16]. 2-Бензил-4-этокси-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (12) синтезирован исходя из соответствующего хлорпроизводного.



2. R=C₂H₅; **3.** C₆H₅; **4.** CH₂C₆H₅; **5.** C₂H₅; **6.** C₆H₅; **7.** CH₂C₆H₅; **8.** C₂H₅; **9.** C₆H₅; **10.** CH₂C₆H₅; **11.** C₆H₅; **12.** CH₂C₆H₅;

С целью синтеза 2-замещённых 5,5-диметил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолинов 13-15 соответствующие бензо[h]хиназолины введены во взаимодействие с избытком POCl₃, однако нам не удалось осуществить замещение даже при 20-часовом кипячении реагентов. Хлорирование осуществлено лишь добавлением к реакционной смеси эквимольного количества пятихлористого фосфора. Следует отметить, что в чистом виде выделен лишь 5,5-диметил-2-фенил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (14), а 5,5-диметил-2-этил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (13) и 2-бензил-5,5-диметил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (16) нами использованы без дополнительной очистки. Взаимодействием хлорпроизводных со вторичными циклическими аминами получены 2-замещённые 4-(5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4-ил)аминопроизводные 16-19. Конденсацией 2-фенил-4-хлорпроизводного 14 с избытком безводного гидразина синтезировано гидразинопроизводное 20, которое без дополнительной очистки взаимодействием с ортоформиатом переведено в 4,4-диметил-11-фенил-4,5дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-с]хиназолин (21).



13. $R=C_2H_5$; **14**. C_6H_5 ; **15**. $CH_2C_6H_5$; **16**. $R=C_2H_5$, $NR'R'=(CH_2)_2O(CH_2)$; **17**. $R=C_6H_5$, $NR'R'=(CH_2)_4$; **18**. $R=C_6H_5$, $NR'R'=(CH_2)_5$; **19**. $R=CH_2C_6H_5$, $NR'R'=(CH_2)_5$.k

Изучена противоопухолевая активность соединений **3-11** на модели асцитной карциномы Эрлиха [17]. Лишь соединение **3** в условиях эксперимента в дозе 50 *мг/кг* угнетало рост опухоли на 40%.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены по методу "диффузия в агаре" при бактериальной нагрузке 20 *млн* микробных тел на 1 *мл* среды. Выявлено, что большинство из исследованных соединений проявляет слабую или умеренную активность в отношении тест-объектов (таблица).

Таблица

№ соединения	Staph. Aureus 209p,	Staph. Aureus 1	Sh.dysenteri ae Flexneri 6858	E. Coli 0- 55
2	12	10	10	10
3	13	15	10	13
4	0	0	10	15
5	10	10	11	15
6	10	10	10	10
9	16	20	10	13
10	10	10	12	12
12	13	12	0	0
16	10	10	10	10
21	12	15	15	13
фуразолидон	25	24	24	23

Антибактериальная активность синтезированных соединений

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹Н и ¹³С – на приборе Varian "Mercury-300" с частотой соответственно 300.8 и 75.46 *МГц*, внутренний стандарт – ТМС или ГМДС, растворитель – DMSO/CCl₄ – 1/3. ТСХ проведена на пластинках "Silufol^R", проявитель – пары йода.

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)пропионамид (2). Смесь 19.8 г (0.1 *моля*) аминонитрила **1** и 9.35 г (0.1 *моля*) хлорангидрида пропионовой кислоты в 100 *мл* сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Выход 10.4 г (39%) соединения **2,** т. пл. 174-175°С. R_f 0.87 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1604 (C=C Ap); 1664 (C=O); 2200 (C≡N); 3209 (NH). Спектр ЯМР ¹H, м.д., Γy : 1.19 (т, 3H, J=7.57, CH₂-<u>CH₃</u>), 1.21 (с, 6H, C3-(CH₃)₂), 2.39 (к, 2H, J=7.57, <u>CH₂-CH₃</u>), 2.82 (с, 2H, C4H₂), 7.14-7.32 (м, 4H, 4×CH Ar), 9.56 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 9.33 (CH₂-<u>CH₃</u>), 26.06 (C3-(<u>CH₃)₂</u>), 28.42 (<u>CH₂-CH₃</u>), 32.33 (<u>C3</u>-(CH₃)₂), 41.63 (C4H₂), 113.94 (C2), 115.65 (C≡N), 124.43 (CH Ar), 126.11 (CH Ar), 127.73 (CH Ar), 129.16 (C Ar), 129.48 (CH Ar), 134.88 (C Ar), 143.71 (C1), 171.59 (C=O). Найдено, %: C 75.62; H 7.19; N 11.09. C₁₆H₁₈N₂O. Вычислено, %: C 75.56; H 7.13; N 11.01.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)бензамид (**3**). Смесь 2.97 г (0.015 моля) аминонитрила **1** и 2.1 г (0.015 моля) бензоилхлорида в 25 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (55%) соединения **3**, т. пл. 215-217°С. R_f 0.64 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1579; 1611 (C=C Ap); 1650 (C=O); 2200 (C≡N); 3255 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.28 (с, 6H, C3-(CH₃)₂), 2.89 (с, 2H, C4H₂), 7.18-7.26 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.27-7.35 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.45-7.61 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.02-8.08 (м, 2H, 2×CH Ar), 10.15 (уш.с, 1H, NH).Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 26.06 (C3-(<u>CH₃)₂</u>), 32.54 (<u>C3</u>-(CH₃)₂), 41.63 (C4H₂), 115.35 (C2), 115.70 (C≡N), 124.50 (CH Ar), 126.24 (CH Ar), 127.69 (4×CH Ph), 127.81 (CH Ar), 129.26 (C Ar), 129.59 (CH Ar), 131.10 (CH Ph), 133.34 (C Ph), 134.89(C Ar), 144.30 (C1), 165.14 (C=O). Найдено, %: C 79.52; H 6.08; N 9.17. C₂₀H₁₈N₂O. Вычислено, %: C 79.44; H 6.00; N 9.26.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фенилацетамид (4). Смесь 2.7 г (0.135 моля) аминонитрила **1** и 2.1 г (0.135 моля) фенилацетилхлорида в 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Выход 1.5 г (35%) соединения **4**, т. пл. 116-121°С. *R*_f 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, v, cM^{-1} : 1605; 1619 (C=C Ap); 1665 (C=O); 2204 (C=N); 3222 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.22 (c, 6H, C3-(CH₃)₂), 2.82 (c, 2H, C4H₂), 3.71 (c, 2H, <u>CH₂-Ph</u>), 7.10-7.45 (м, 9H, 9×CH Ar), 9.88 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.02 (C3-(<u>CH₃)₂</u>), 32.38 (<u>C3</u>-(CH₃)₂), 41.59 (C4H₂), 42.23 (<u>CH₂-Ph</u>), 114.13 (C2), 115.67 (C=N), 124.33 (CH Ar), 126.02 (CH Ar), 126.12 (CH Ar), 127.71 (2×CH Ph), 127.76 (CH Ar), 128.89 (2×CH Ph), 129.21 (C Ar), 129.53 (CH Ph), 134.87 (C Ar), 135.20 (C Ph), 143.60 (C1), 168.81 (C=O). Найдено, %: C 79.69; H 6.31; N 8.89. С₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

5,5-Диметил-2-этил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (5). Через раствор 10.17 г (0.04 моля) соединения 2 в 100 мл абс. этанола при перемешивании и нагревании до 70°С пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь, на следующий день к ней прибавляют 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида. Выход 6.6 г (65%) соединения 5, т. пл.>250°С. R_f 0.52 (хлороформ-ацетон 4:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1604 (С=С Ар); 1640 (C=O); 3220 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д., Ги: 1.32 (т, 3H, J=7.54, CH₂-<u>СН</u>₃), 1.33 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.59 (к, 2H, J=7.54, <u>CH</u>₂-CH₃), 2.72 (с, 2H, С6H₂), 7.07-7.13 (м, 1H, CH Ar), 7.18-7.29 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.06-8.12 (м, 1H, CH Ar), 12.09 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 10.91 (CH₂-<u>CH₃</u>), 25.58 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 27.22 (<u>CH₂-CH₃</u>), 32.73 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 44.25 (C6H₂), 123.20 (C Ar), 125.32 (CH Ar), 125.81 (CH Ar), 127.05 (CH Ar), 129.15 (CH Ar), 132.26 (C4a), 136.08 (C Ar), 153.00 (C10b), 159.84 (C2), 161.88 (C=O). Найдено, %: С 75.63; Н 7.19; N 11.08. С₁₆Н₁₈N₂O. Вычислено, %: С 75.56; Н 7.13; N 11.01.

5,5-Диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (**6**). Аналогично из 7 г (0.023 моля) соединения **3** в 70 мл абс. этанола получают 6.2 г (88%) соединения **6**, т. пл.>260°С. *R_f* 0.72 (хлороформацетон 4:1). ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1600 (С=С Ар); 1632 (С=О); 3200-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.42 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.80 (с, 2H, C6H₂), 7.13-7.20 (м, 1H, CH Ar), 7.26-7.35 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.44-7.55 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.20-8.35 (м, 3H, 3×CH Ar), 12.53 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.56 (С5-(<u>CH₃)₂</u>), 32.91 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 44.15 (С6H₂), 123.95 (С Ar), 125.31 (CH Ar), 125.96 (CH Ar), 127.19 (CH Ar), 127.24 (2×CH Ph), 127.82 (2×CH Ph), 129.41 (CH Ar), 130.49 (CH Ph), 132.14(C Ph), 132.29 (C4_a), 136.18 (C Ar), 153.18 (C10_b), 153.92 (C2), 162.32 (C=O). Найдено, %: С 79.32; H 6.07; N 9.36. C₂₀H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 79.44; H 6.00; N 9.26.

2-Бензил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (7). Аналогично из 10.6 г (0.034 *моля*) соединения **4** в 100 *мл* абс. этанола получают 9.0 г (85%) соединения **7**, т. пл. >250°С. *R_f* 0.66 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1600; 1610 (С=С Ар); 1638 (С=О). 78 Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.32 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.71 (с, 2H, C6H₂), 3.87 (с, 2H, <u>CH₂</u>-Ph), 7.08-7.14 (м, 1H, CH Ar), 7.15-7.31 (м, 5H, 5×CH Ar), 7.40-7.46 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.04-8.11 (м, 1H, CH Ar), 12.28 (уш.с, 1H, NH).Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.50 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 32.73 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 40.28 (<u>CH₂</u>-Ph), 44.13 (C6H₂), 123.46 (C Ar), 125.35 (CH Ar), 125.89 (CH Ar), 126.17 (CH Ph), 127.08 (CH Ar), 127.79 (2×CH Ph), 128.67 (2×CH Ph), 129.26 (CH Ar), 132.04 (C4_a), 136.05(C Ph), 136.08 (C Ar), 153.06 (C10_b), 157.65 (C2), 161.74 (C=O). Найдено, %: С 79.63; Н 6.27; N 8.93. С₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 79.72; Н 6.37; N 8.85.

3,5,5-Триметил-2-этил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он **(8).** Смесь 3.8 г (0.015 моля) соединения **5.** 0.84 г (0.015 моля) КОН и 2.84 г (0.02 моля) метилйодида в 25 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (62%) соединения 8, т. пл. 113-115°С. Rf 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИКспектр, v, см⁻¹: 1600; 1605 (С=С Ар); 1656 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Ги: 1.33 (с, 6H, C5-(CH₃)₂),1.39 (т, J=7.29, CH₂-<u>CH₃</u>), 2.74 (с, 2H, С6H₂), 2.81 (к, 2H, J=7.29, <u>CH</u>₂-CH₃), 3.47 (с, 3H, N-CH₃), 7.08-7.16 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.31 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.07-8.14 (м, 1H, CH Ar).Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 9.88 (СН₂-<u>СН</u>₃), 25.42 (С5-(<u>СН₃)</u>₂), 27.50 (<u>СН</u>₂-СН₃), 29.15 (N-CH₃), 33.0 (C5-(CH₃)₂), 44.23 (C6H₂), 122.04 (C Ar), 124.89 (CH Ar), 125.84 (CH Ar), 127.07 (CH Ar), 129.20 (CH Ar), 132.04 (C4_a), 136.01 (С Ar), 150.58 (С10_b), 159.29 (С2), 160.59 (С=О). Найдено, %: С 76.15; Н 7.48; N 10.39. С₁₇Н₂₀N₂O. Вычислено, %: С 76.09; Н 7.51; N 10.44.

3,5,5-Триметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (**9**). Аналогично из 3.02 г (0.01 *моля*) соединения **6**, 0.56 г (0.01 *моля*) КОН, 2.84 г (0.02 *моля*) метилйодида и 25 *мл* абс. этанола получают 2.0 г (63%) соединения **9**, т. пл. 153-155°С. *R_f* 0.45 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1600; 1605 (C=C Ap); 1656 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.41 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.81 (с, 2H, C6H₂), 3.41 (с, 3H, N-CH₃), 7.12-7.18 (м, 1H, CH Ar), 7.19-7.33 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.49-7.56 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.61-7.68 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.04-8.10 (м, 1H, CH Ar).Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.38 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 33.17 (N-CH₃), 33.48 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 44.13 (C6H₂), 122.98 (C Ar), 125.04 (CH Ar), 125.94 (CH Ar), 127.17 (CH Ar), 127.87 (4×CH Ph), 129.29 (CH Ar), 129.45 (CH Ph), 131.72 (C4_a), 134.99 (C Ph), 136.04 (C Ar), 151.12 (C10_b), 157.50 (C**2**), 162.72 (C=O). Найдено, %: C 79.65; H 6.48; N 8.79. C₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

2-Бензил-3,5,5-триметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)он (10). Аналогично из 3.16 г (0.01 моля) соединения **7**, 0.56 г (0.01 моля) КОН и 1.42 г (0.01 моля) метилйодида в 25 мл абсолютного этанола получают 2.2 г (73%) соединения **10**, т. пл. 126-128°С. *R_f* 0.74 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1585; 1605 (C=C Ap); 1648 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 (c, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.77 (c, 2H, C6H₂), 3.40 (c, 3H, N-CH₃), 4.22 (c, 2H, <u>CH₂</u>-Ph), 7.08-7.36 (м, 8H, 8×CH Ar), 8.03-8.10 (м, 1H, CH Ar).Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 25.38 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 29.91 (N-CH₃), 33.09 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 41.45 (<u>CH₂</u>-Ph), 44.17 (C6H₂), 122.52 (C Ar), 124.98 (CH Ar), 125.92 (CH Ar), 126.33 (CH Ph), 127.11 (CH Ar), 127.74 (2×CH Ph), 128.13 (2×CH Ph), 129.33 (CH Ar), 131.82 (C4_a), 134.85 (C Ph), 136.04 (C Ar), 150.79 (C10_b), 157.49 (C2), 160.63 (C=O). Найдено, %: C 79.85; H 6.79; N 8.39. C₂₂H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N 8.48.

5,5-Диметил-2-фенил-4-этокси-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (**11**). Смесь 3.02 г (0.01 моля) соединения **6**, 0.56 г (0.01 моля) КОН, 1.56 г (0.01 моля) этилйодида в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и к ней добавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.0 г (60%) соединения 11, т.пл. 90-92°С. *R*_f 0.86 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1030 (С-О-С); 1588; 1600 (С=С Ар). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д., Ги: 1.40 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.51 (T, 3H, J=7.10, O-CH₂-<u>CH₃</u>), 2.84 (c, 2H, C6H₂), 4.64 (к, 2H, J=7.10, O-<u>CH</u>₂-CH₃), 7.14-7.21 (м, 1H, CH Ar), 7.28-7.38 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.39-7.51 (м, 3Н, 3×CH Ar), 8.36-8.43 (м, 1Н, CH Ar), 8.44-8.52 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 14.07 (О-CH₂-<u>CH₃</u>), 26.46 (C5-(CH₃)₂), 32.62 (C5-(CH₃)₂), 44.04 (C6H₂), 61.31 (O-CH₂-CH₃), 119.05 (C Ar), 125.31 (CH Ar), 126.18 (CH Ar), 127.34 (2×CH Ph), 127.34 (CH Ar), 127.55 (2×CH Ph), 129.53 (CH Ar), 129.69 (CH Ph), 131.91 (C4_a), 136.31 (C Ar), 137.28 (C Ph), 157.77 (C10_b), 160.17 (C2), 166.64 (C4). Найдено, %: С 80.06; Н 6.78; N 8.39. С₂₂Н₂₂N₂O. Вычислено, %: С 79.97; H 6.71; N 8.48.

2-Бензил-4-этокси-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (12). Смесь 3.16 г (0.01 моля) соединения 7, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ в 40 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления растворителя остаток растворяют в 20 мл 1,4-диоксана, к нему добавляют раствор этилата натрия, полученного из 0.7 г (0.03 моля) и 20 мл абс. этанола, и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 80 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (1:2). Выход 1.2 г (35%) соединения 12, т. пл. 96-97°С. Rf 0.88 (толуол-этанол, 7:1). Спектр ЯМР ¹H, б, м.д., *Гų*: 1.33 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.40 (т, 3H, J=7.12, O-CH₂-<u>CH₃</u>), 2.79 (c, 2H, C6H₂), 4.07 (c, 2H, CH₂-Ph), 4.44 (K, 2H, J=7.12, O-CH₂-CH₃), 7.10-7.40 (м, 8Н, 8×СН Аг), 8.14-8.24 (м, 1Н, СН Аг). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 13.97 (О-СН₂-СН₃), 26.38 (С5-(СН₃)₂), 32.44 (С5-(СН₃)₂), 44.02 (C6H₂), 44.85 (CH₂-Ph), 61.23 (O-CH₂-CH₃), 118.13 (C Ar), 125.30 (CH 80

Ar), 125.52 (CH Ph), 126.07 (CH Ar), 127.22 (CH Ar), 127.51 (2×CH Ph), 128.64 (2×CH Ph), 129.56 (CH Ar), 131.74 (C4_a), 136.20 (C Ar),138.10 (C Ph), 157.62 (C10_b), 165.43 (C2), 166.49 (C4). Найдено, %: C 80.16; H 7.08; N 8.19. C₂₃H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 80.20; H, 7.02; N, 8.13.

5,5-Диметил-2-фенил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (14). Смесь 4.5 г (0.015 моля) соединения 6, 3.12 г (0.015 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления избытка POCl₃ к реакционной смеси прибавляют лед, экстрагируют хлороформом, промывают 5% раствором NaHCO₃ и сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира (фр. до 80°С). Выход 1.5 г (31%) соединения 14, т.пл. 96-98°С. *R*_f 0.47 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1580; 1600 (С=С Ар). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.53 (с, 6Н, С5-(СН₃)₂), 2.93 (с, 2H, C6H₂), 7.20-7.26 (м, 1H, CH Ar), 7.34-7.52 (м, 5H, 5×СН Ar), 8.36-8.41 (м, 1Н, СН Ar), 8.45-8.53 (м, 2Н, 2×СН Ar).Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 26.02 (С5-(<u>СН₃)</u>₂), 34.19 (<u>С5</u>-(СН₃)₂), 44.25 (С6Н₂), 125.95 (CH Ar), 126.61 (CH Ar), 127.44 (CH Ar), 127.63 (2×CH Ph), 127.81 (2×CH Ph), 130.34 (CH Ar), 130.89 (CH Ph), 131.05 (C Ar), 131.21 (C Ar), 135.64 (C4a), 136.56 (C Ph), 158.84 (C10b), 160.24 (C4), 161.03 (C2). Найдено, % С 74.78; Н 5.43; N 8.79. С₂₀Н₁₇СlN₂. Вычислено, % С 74.88; H 5.34; N 8.73.

4-(5,5-Диметил-2-этил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4-ил)морфолин (16). Смесь 2.54 г (0.01 моля) соединения 5, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 *мл* POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки растворителя к реакционной смеси прибавляют 3.48 г (0.04 моля) морфолина и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к ней 40 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и дважды перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.2 г (37%) соединения 16, т.пл. 124-126°С. R_f 0.82 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1585; 1601 (С=С Ар). Спектр ЯМР ¹Н (300 *МГи*, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д., *Ги*: 1.37 (т. 3H, J=7.59, CH₂-CH₃), 1.45 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.75 (с, 2H, C6H₂), 2.85 (к, 2H, J=7.59, CH₂-CH₃), 3.03-3.09 (м, 4H, 2×CH₂ морфолин), 3.73-3.81 (м, 4H, 2×CH₂ морфолин), 7.08-7.19 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.36 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.12-8.21 (м, 1H, CH Ar).Спектр ЯМР ¹³С (75 *МГи*, DMSO/CCl₄ – 1/3), б, м.д.: 11.85 (СН2-СН3), 26.78 (С5-(СН3)2), 31.19 (СН2-СН3), 33.47 (C5-(CH₃)₂), 45.37 (C6H₂), 51.31 (2×CH₂ морфолин), 65.70 (2×CH₂ морфолин), 125.39 (С Ar), 125.52 (СН Ar), 126.16 (СН Ar), 126.91 (СН Ar), 129.61 (CH Ar), 132.67 (C4_a), 136.65 (C Ar), 159.94 (C10_b), 167.67 (C2), 167.91 (С4). Найдено, %: С 74.19; Н 7.72; N 13.05. С₂₀H₂₅N₃O. Вычислено, %: С 74.27; Н 7.79; N 12.99.

5,5-Диметил-2-фенил-4-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h] хиназолин (17). Смесь 3.21 г (0.01 *моля*) соединения **14** и 5 *мл* пирролидина кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к ней воду. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.6 *г* (46%) соединения **17**, т.пл. 145-146°С. R_f 0.55 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1589 (С=С Ар). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.45 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.90-2.05 (м, 4H, 2×CH₂ пирролидин), 2.72 (с, 2H, C6H₂), 3.53-3.62 (м, 4H, 2×CH₂ пирролидин), 7.13-7.20 (м, 1H, CH Ar), 7.28-7.49 (м, 5H, 5×CH Ar), 8.16-8.23 (м, 1H, CH Ar), 8.42-8.50 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 24.67 (2×CH₂ пирролидин), 25.20 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 33.30 (<u>C5</u>-(CH₃)₂), 47.08 (C6H₂), 51.08 (2×CH₂ пирролидин), 121.52 (C Ar), 125.39 (CH Ar), 126.25 (CH Ar), 126.62 (CH Ar), 127.31 (2×CH Ph), 127.38 (2×CH Ph), 128.95 (CH Ar), 129.11 (CH Ph), 133.64 (C4_a), 136.30 (C Ar), 137.78 (C Ph), 158.60 (C10_b), 158.92 (C2), 164.26 (C4). Найдено, %: C 81.16; H 7.13; N 11.90. C₂₄H₂₅N₃. Вычислено, %: C 81.09; H 7.09; N 11.82.

5,5-Диметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h] хиназолин (18). Аналогично из 5.5 ε (0.01 *моля*) соединения **14** и 7.5 *мл* пиперидина получают 3 ε (48%) соединения **18**, т.пл. 130-131°С. *R_f* 0.85 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1590; 1604 (C=C Ap). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.60-1.84 (м, 6H, 3×CH₂ пиперидин), 2.80 (с, 2H, C6H₂), 3.10-3.17 (м, 4H, 2×CH₂ пиперидин), 7.14-7.21 (м, 1H, CH Ar), 7.31-7.39 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.40-7.48 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.30-8.37 (м, 1H, CH Ar), 8.44-8.52 (м, 2H, 2×CH Ar).Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 23.65 (CH₂ пиперидин), 25.09 (2×CH₂ пиперидин), 26.62 (C5-(<u>CH₃)₂</u>), 33.68 (<u>C5-(CH₃)₂</u>), 45.52 (C6H₂), 52.22 (2×CH₂ пиперидин), 125.48 (CH Ar), 126.20 (C Ar), 126.23 (CH Ar), 126.95 (CH Ar), 127.29 (2×CH Ph), 127.49 (2×CH Ph), 129.36 (CH Ar), 129.62 (CH Ph), 132.94 (C4_{*a*}), 136.74 (C Ar), 137.46 (C Ph), 160.05 (C10_{*b*}), 160.20 (C2), 169.05 (C4). Найдено, % : C 81.36; H 7.33; N 11.46. C₂₅H₂₇N₃. Вычислено, %: C 81.26; H 7.37; N 11.37.

2-Бензил-5,5-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h] хиназолин (19). Смесь 3.16 г (0.01 моля) соединения **7**, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После отгонки растворителя к реакционной смеси прибавляют 5 мл пиперидина и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к ней воду. Осадок охлаждают, отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 1.0 г (26%) соединения **19**, т.пл. 126-128°С. R_f 0.75 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1590; 1604 (C=C Ap). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.43 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.54-1.79 (м, 6H, 3×CH₂ пиперидин), 2.73 (с, 2H, C6H₂), 2.95-3.03 (м, 4H, 2×CH₂ пиперидин), 4.10 (с, 2H, <u>CH₂-</u>Ph), 7.09-7.41 (м, 8H, 8×CH Ar), 8.10-8.17 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.60 (CH₂ пиперидин), 25.04 (2×CH₂ пиперидин), 26.54 (C5-(<u>CH₃)2</u>), 33.49 (<u>C5</u>-(CH₃)2), 44.74 (<u>CH₂</u>-Ph), 45.44 (C6H₂), 52.05 (2×CH₂ пиперидин), 125.43 (CH Ar), 125.48 (C Ar), 125.48 (CH Ph), 126.11 (CH Ar), 126.86 (CH Ar), 127.47 (2×CH Ph), 128.59 (2×CH Ph), 129.52 (CH Ar), 132.72 (C4_a), 136.66 (C Ar), 138.28 (C Ph), 159.97 (C10_b), 165.51 (C2), 169.07 (C4). Найдено, % C: 81.52; H 7.72; N 10.88. C₂₆H₂₉N₃. Вычислено, % C: 81.42; H 7.62; N 10.96.

4-Гидразинил-5,5-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (20). Смесь 4.8 г (0.015 моля) соединения 14 и 13.5 мл гидразингидрата кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После удаления избытка гидразингидрата получают 4.7 г остатка гидразина 20, который без дополнительной очистки использован для синтеза соединения 21.

4,4-Диметил-11-фенил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3с]хиназолин (21). Смесь 4.7 *г* неочищенного соединения **20** и 15 *мл* ортомуравьиного эфира и кипятят с обратным холодильником в течение 15 *ч*. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4 *г* (82%) соединения **21**, т.пл. 208-210°С. R_f 0.68 (толуол-гексанэтанол, 5:3:1). ИК-спектр, *v*, *см*⁻¹: 1575; 1601 (С=С Ар). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.66 (с, 6H, C4-(CH₃)₂), 2.98 (с, 2H, C5H₂), 7.20-7.36 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.61-7.70 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.04-8.14 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.21-8.28 (м, 1H, CH Ar), 9.24 (с, 1H, C8H). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 26.46 (C4-(<u>CH₃)₂</u>), 33.59 (<u>C4</u>-(CH₃)₂), 43.30 (C5H₂), 121.90 (C Ar), 124.74 (CH Ar), 126.33 (CH Ar), 127.54 (CH Ar), 128.27 (2×CH Ph), 128.56 (2×CH Ph), 128.95 (CH Ar), 130.98 (CH Ph), 131.18 (C Ar), 132.04 (C3_b), 133.75 (C8H), 134.94 (C Ph), 141.63 (C9_b), 144.77 (C3_a), 148.72 (C11). Найдено, %: C 77.36; H 5.48; N 17.26. C₂₁H₁₈N₄. Вычислено, %: C 77.28; H 5.56; N 17.17.

Автор выражает благодарность С.С.Мамяну за физико-химические исследования, а также Ф.С.Арсенян, Ж.А.Авакимян и Р.Е.Мурадяну за биологические исследования.

ԴԻ՜ԻԴՐՈՆԱՎԹԱԼԻՆԻ և ԴԻ՜ԻԴՐՈԲԵՆԶՈ[h]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈԻ ՜ԱԿԱՈԻՌՈԻՑՔԱՅԻՆ ԵՎ ՜ԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ՜ԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԸ

Կ. Կ. ৲ԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիմեԹիլ-3,4-դիՀիդրոնավԹալին-2-կարբոնիտրիլի (ամինոնիտրիլ) Հիման վրա սինԹեղվել են ացիլածանցյալներ, որոնք ցիկլվել են 2-տեղակալված 5,5-դիմե-[Ժիլ-5,6-դիՀիդրոբենղո[h]խինազոլին-4(3H)-ոնների: Վերջինիս ալկիլումը Հանդեցրել է կամ N-, կամ էլ O-ալկիլացված արդասիքների: 4-0քսոբենղո[h]խինաղոլինների քլորացմամբ սինԹեղվել են 4-քլորածանցյալներ, որոնց Հիման վրա ստացվել են 4-ամինո- և 4-Հիդրազինոածանցյալներ, վերջինիս և օրԹոմըջնաԹժվական էսԹերի կոնդենսմամբ սին [Ժեղվել է 4,4-դիմեԹիլ-11-ֆենիլ-4,5-դիՀիդրոբենղո[h][1,2,4]տրիազոլո[4,3-c]խինագոլին: ՍինԹեղված միացուԹյունների կենսաբանական ՀատկուԹյունների ուսումնասիրու-[Ժյունը ցույց է տվել, որ որոչ միացուԹյուններ ցուցաբերում են Հակաբակտերիալ և Հակաուռուղջային ՀատկուԹյուններ:

SYNTHESIS, ANTITUMOR AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF DIHYDRONAPHTHALENE AND DIHYDROBENZO[h]QUINAZOLINE

K. K. H AYRAPETYAN

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

The interaction of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile with acid chlorides of carboxylic acids resulted in the synthesis of acyl derivatives, which in the presence of chloride hydrogen in absolute ethanol were cyclized to 2-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo [h]quinazolin-4(3H)-ones. The alkylation of the latter with alkyl halides (methyl iodide and ethyl iodide) in the presence of potassium hydroxide has been studied. In case of using methyl iodide as the alkylating agent, N-substituted products are obtained, while the use of ethyl iodide leads to the formation of an O-substituted product.

By chlorination of 4-oxobenzoquinazolines 4-chloro-derivatives were synthesized. Only 4-chloro-5,5-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline was isolated in its pure form, while 4-chloro-5,5-dimethyl-2-ethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline and 2-benzyl-4-chloro-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline were used without further purification. The interaction of chloro derivatives with secondary cyclic amines yielded 2-substituted 4-amino derivatives. By condensation of 2-phenyl-4-chloro derivatives with an excess of anhydrous hydrazine a hydrazine derivative was synthesized, which was transferred into 4,4-dimethyl-11-phenyl-4,5-dihydrobenzo[h] [1,2,4] triazolo[4,3-c]quinazoline without additional purification by interaction with orthoformate. The antitumor activity of compounds has been studied based on the model of Ehrlich's ascites carcinoma. In the experiment, N-(2-cyano-3.3-dimethyl-3.4dihydronaphthalen-1-yl)benzamide at a dose of 50 mg/kg inhibits tumor growth by 40%. The antibacterial properties of synthesized compounds have been studied by the method of "diffusion in agar" at a bacterial load of 20 mln microbial bodies per 1 ml of medium. It has been found out that most of the investigated compounds show weak or moderate activity in relation to test-objects.

ЛИТЕРАТУРА

- Pathak V., Maurya H.K., Sharma S., Srivastava K.K., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, issue 13, p. 2892.
- [2] Wu L., Zhang Ch., Li W. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, issue 17, p. 5002.
- [3] Chidananda N., Poojary B., Sumangala V., Kumar R., Suchetha N. // Indian J. Het. Chem., 2011, v. 20(4), p. 337.
- [4] Eathiraj S., Palma R., Hirschi M., Volckova E., Nakuci E., Castro J., Chen C.R., Chan T.C.K., France D.S., Ashwell M.A. // J. Biol. Chem., 2011, v. 286, p. 20677.
- [5] 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, issue 21, p. 5844.
- [6] Kidwai M., Bhatnagar D., Kumar R., Luthra P.M. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2010, v. 58(10), p. 1320.
- [7] Liang J.L., Park S.E., Kwon Y., Jahng Y. // Bioorg. Med. Chem., 2012, v. 20(16) p.4962.

- [8] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2016, v. 27, №2, p. 3.
- [9] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов, выпуск-2, Ереван, 2015, с. 194.
- [10] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торишрзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 124.
- [11] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 368.
- [12] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г. // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №12, с. 29.
- [13] Григорян Н.П., Маркосян А.И., Григорян А.С., Степанян Г.А., Сукасян Р.С., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, №2, с. 11.
- [14] Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, №8, с. 3.
- [15] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 368.
- [16] Карапетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А. // ХГС, 1999, №11, с. 1531.
- [17] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.

՝ ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

՝ Հայաստանի քիմիական հանդես

Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.787

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВ БИС-(4-АРИЛИДЕН-2-АРИЛ-1*Н*-ИМИДАЗОЛ-5(4*H*)-ОНОВ)

В. М. КАЗОЯН

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

Поступило 24 Х 2018

Азлактонным методом осуществлен синтез бис-амидов, содержащих остатки N-замещенных α,β-дегидроаминокислот. Последние подвергались дегидратации с применением гексаметилдисилазана. В результате получены бис(4-арилиден-2-арил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны с выходами 80-95%. На примере синтеза бис(4-бензилиден-2-фенил-1*H*-имидазолона показано, что получение бис-амида и его дегидратация могут протекать "в одной кольбе" с выходом продукта свыше 80%. Исследованы ингибирующие свойства синтезированных бис-амидов и бис-имидазолонов по отношению как к ацетилхолинэстеразе, так и к бутирилхолинэстеразе. Установлено, что переход от бис-амидов к их циклическим продуктам – бис-имидазолонам, в основном, приводит к увеличению ингибирующих свойств по отношению к обоим ферментам.

Табл.1, библ. ссылок 8.

Согласно «холинергической гипотезе», ухудшение холинергической функции организма приводит к дефициту ацетилхолина в мозге, что является одной из основных причин возникновения болезни Альцгеймера (БА) [1]. Возрастание активности холинергической системы отмечается также в «амилоидной гипотезе» возникновения БА [2, 3]. Согласно последней, увеличение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) способствует образованию βамилоидных фибрилл в мозге больного. В связи с этим изыскание ингибиторов холинэстераз является актуальной задачей.

Ранее было установлено, что 2,4-дизамещенные 5(4*H*)-имидазолоны проявляют антихолинэстеразные свойства [4]. Целью настоящего сообщения являются синтез и исследование антихолинэстеразных свойств бис-(4-арилиден-2-арил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов **18-27.**

Синтез целевых соединений осуществлен взаимодействием функционально замещенных оксазолонов 1-5 с диаминами 6, 7 двумя методами. По методу А реакцию проводили в этилацетате при кипячении реакционной смеси в течение 10-30 *мин*. В результате с хорошими выходами (77-97%) получены бис-амиды 8-17 (стадия А1). Дегидратация последних осуществлена с помощью 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана (ГМДС) в ДМФА, при кипячении реакционной смеси в течение 10-45 мин (стадия А2). Выходы полученных таким образом целевых бис-имидазолонов 18-27 находятся в пределах 80-95%. На примере синтеза (4Z,4'Z)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-она) 18 исследована возможность проведения двух стадий А1 и А2 в "одной кольбе" без выделения бис-амида 8 (путь В). С этой целью к смеси 2-фенил-4-бензилиден-5(4H)-оксазолона 1 и этилендиамина 6 в ДМФА через 30 *мин* добавляли ГМДС, и после завершения реакции (через 30 *мин*) и обработки реакционной смеси выделяли бис-амид 18 с



Надо отметить, что при синтезе бис-имидазолона 18 по пути А в две стадии суммарный выход составляет 69.6%.

Исследованы ингибирующие свойства синтезированных соединений 8-27 по отношению к эритроцитарной ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и плазменной бутирилхолинэстеразе (БуХЭ) человека. Полученные данные приведены в таблице. Исходя из полученных данных можно заключить, что сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к АХЭ проявляют N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) 15 – 57% и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3] диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) 23 - 97%. В случае БуХЭ сравнительно высокое ингибирование наблюдается у N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис-(2,4-дихлорбензамида) 16 - 31%, а (4Z, 4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]-диоксол-5-илметилен)-2фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) 23 и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1Н-имидазол-5(4Н)-он) 27 проявляют 100% активность. Из данных, приведенных в таблице, видно, что переход от бис-амидов в соответствующие бис-имидазолоны в основном повышает ингибиторную активность в отношении обоих ферментов. Для бис-имидазолонов 18-27 определены также концентрации, ингибирующие ферменты на 50% (ІС_{50%}). Данные этих исследований также приведены в таблице, согласно которой, все соединения 18-27 по ингибирующим свойствам уступают препарату такрин. Однако (4Z,4'Z)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) 18 по специфичности по отношению к БуХЭ превосходит такрин в 4.8 раза, в то время как по IC_{50%} мало уступает.

Таблица

Ингибирующие свойства бис-амидов 8-17 и бис-имидазолонов 18-27 по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ)

№	Ингибирова-	Ингибиро-		Ингибиро-	Ингибиро-	IC50%	IC50%	
	ние	вание	N⁰	вание	вание	АХЭ,	БуХЭ,	Испециф.*
	АХЭ, %	БуХЭ, %		АХЭ, %	БуХЭ, %	nM	nM	· 1
8	12	11	18	26	70	4480	35	120 БуХЭ
9	11	17	19	15	6	_	-	-
10	28	5	20	29	50	1032	550	2 БуХЭ
11	45	22	21	54	42	702	849	1.2 АХЭ
12	26	5	22	34	42	_	-	-
13	3	9	23	97	100	897	167	5 БуХЭ
14	0	18	24	50	3	346	14293	41 AXЭ
15	57	14	25	59	27	536	847	2 AXЭ
16	34	31	26	62	6	409	2518	6 AXЭ
17	37	8	27	79	100	560	61	9 БуХЭ

Такрин – IC_{50%} АХЭ 500 nM, БуХЭ 20nM, Испециф. 25 БуХЭ [8].

* И_{специф.} – индекс специфичности по отношению к ферменту.

Таким образом, синтезирован новый класс ингибиторов холинэстераз. Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к высокоактивным соединениям, которые могут заинтересовать фармакологов в качестве соединений, пригодных для создания лекарств против БА.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹Н получены на приборе Varian "Mercury 300" с рабочей частотой 300 $M\Gamma \mu$ в растворе ДМСО-d₆/CCl₄=1/3. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹Н приведены относительно сигнала внутреннего стандарта – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках AlugramXtraSILG/UV) в системе растворителей бензол–метанол, 5:2. Вещества обнаружены УФ-облучением и 5% раствором перманганата калия с последующим нагреванием при 100-120°С в течение 2-3 *мин*. Температуры плавления определены на микростолике "Boetius".

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолоны **1-5** получены согласно методу [5].

(**N-Бензоил-α,β-дегидрофенилаланил**)бисалкиламиды (8-17). К раствору 8 *ммолей* ненасыщенного 5(4H)-оксазолона в 15 *мл* этилацетата добавляли 4 *ммоля* диамина и кипятили с обратным холодильником в течение 10-30 *мин*. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из этанола.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1фенилпроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (8). Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 77.30%, т. пл. 145-148°С, R_f0.77. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1646 (С=О амидный), 3064 и 3322 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.38-3.44 (4H, м, CH₂), 7.18 (2H, с, =CH), 7.23-7.33 (6H, м, Ar), 7.34-7.41 (4H, м, Ar), 7.44-7.54 (6H, м, Ar), 7.95-8.01 (4H, м, Ar), 8.06 (2H, т, J 4.9, <u>NH</u>CH₂), 9.76 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 73.42; H 5.60; N 9.76. С₃₄H₃₀N₄O₄. Вычислено, %: С 73.10; H5.41; N 10.03.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1фенилпроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид) (9). Продолжительность реакции 20 мин, выход 84.05%, т. пл. 192-195°С, R_f 0.81. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1642 (С=О амидный), 3059 и 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.34-1.45 (4H, м, CH₂), 1.49-1.60 (4H, м, CH₂), 3.17-3.25 (4H, м, NCH₂), 7.14 (2H, с, =CH), 7.20-7.32 (6H, м, Ar), 7.41-7.55 (10H, м, Ar), 7.86 (2H, т, J 5.8, <u>NH</u>CH₂), 7.97-8.03 (4H, м, Ar), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 79.00; Н 5.69; N 9.55. С₃₈Н₃₄N₄O_{2.} Вычислено, %: С 78.87; Н 5.92; N 9.68.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (10). Продолжительность реакции 15 *мин*, выход 84.86%, т. пл. 230-233°С, R_f0.22. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 1643 (С=О амидный), 3292 и 3371(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.36-3.42 (4H, м, CH₂), 3.79 (6H, с, OCH₃), 6.80-6.86 (4H, м, Ar), 7.18 (2H, с, =CH), 7.36-7.43 (4H, м, Ar), 7.44-7.52 (6H, м, Ar), 7.97-8.05 (6H, м, Ar и <u>NH</u>CH₂), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 70.03; H 5.41; N 9.14, C₃₆H₃₄N₄O₆. Вычислено, %: С 69.89; H 5.54; N 9.06.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-ок-сопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (11). Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 95.04%, т. пл. 192-195°С, R_f 0.67. ИКспектр, v, *см⁻¹*: 1642 (С=О амидный), 3253 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31-1.44 (4H, м, CH₂), 1.46-1.58 (4H, м, CH₂), 3.15-3.24 (4H, м, NCH₂), 3.77 (6H, с, OCH₃), 6.79-6.85 (4H, м, C₆H₄), 7.15 (2H, с, =CH), 7.42-7.54 (10H, м, Ar), 7.75 (2H, т, J 5.8, <u>NH</u>CH₂), 7.99-8.06 (4H, м, Ar), 9.62 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 71.36; H 6.39; N 8.19. C₄₀H₄₂N₄O₆. Вычислено, %: С 71.20; H 6.27; N 8.30.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (12). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 95.60%, т. пл. 234-237°С, R_f0.61. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1651 (С=О амидный), 3261 и 3441 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гц*: 3.34-3.41 (4H, м, CH₂), 5.97 (4H, с, OCH₂), 6.76 (2H, д, J=8.1, =CH), 7.00 (2H, д д, J=8.1, J=1.6, =CH), 7.08 (2H, д, J=1.6, =CH), 7.13 (2H, с, =CH), 7.37-7.44 (4H, м, C₆H₅), 7.45-7.52 (2H, м, C₆H₅), 7.97-8.04 (6H, м, C₆H₅ и NH), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 66.49; H 4.77; N 8.51. C₃₆H₃₀N₄O₈. Вычислено, %: С 66.86; H 4.68; N 8.66.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-бензо[d][1,3] диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (13). Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 93.88%, т. пл. 208-211°С, R_f0.55. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1642 (С=О амидный), 3066 и 3247 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гų*: 1.31-1.42 (4H, м, CH₂); 1.46-1.58 (4H, м, CH₂); 3.14-3.24 (4H, м, NCH₂); 5.96 (4H, с, OCH₂); 6.76 (2H, д, J=8.1, =CH); 7.02 (2H, д д, J=8.1, J=1.6, =CH), 7.10 (2H, д, J=1.6, =CH), 7.11 (2H, с, =CH), 7.42-7.54 (6H, м, C₆H₄), 7.78 (2H, т, J=5.8, NH), 7.98-8.05 (4H, м, C₆H₅), 9.61 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 68.54; H 5.26; N 8.14. C₄₀H₃₈N₄O₄. Вычислено, %: С 68.36; H 5.45; N 7.97.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (14). Продолжительность реакции 10 *мин.*, выход 92.63%, т. пл. 250-253°С, R_f0.65. ИКспектр, v, *см⁻¹*: 1651 (С=О амидный), 3216 и 3401 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, 90 δ, м. д., *Гų*: 3.37-3.44 (4H, м, CH₂), 7.16 (2H, с, =CH), 7.22-7.34 (6H, м, Ar), 7.45-7.54 (8H, м, Ar), 7.87-7.94 (4H, м, Ar), 8.08 (2H, т, J=4.9, <u>NH</u>CH₂), 9.84 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 57.18; H 4.06; Br 22.49; N 7.61. C₃₄H₂₈Br₂N₄O₄. Вычислено, %: С 57.00; H 3.94; Br 22.31; N 7.82.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (15). Продолжительность реакции 15 *мин*, выход 91.43%, т. пл. 231-234°С, R_f 0.64. ИКспектр, v, *см⁻¹*: 1641 (С=О амидный), 3056 и 3239 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34-1.44 (4H, м, CH₂), 1.47-1.60 (4H, м, CH₂), 3.16-3.26 (4H, м, NCH₂), 7.13 (2H, с, =CH), 7.20-7.32 (6H, м, Ar), 7.48-7.53 (4H, м, Ar), 7.56-7.63 (4H, м, C₆H₄Br), 7.88-7.98 (6H, м, C₆H₄Br и <u>NH</u>CH₂), 9.76 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 59.26; H 4.85; Br 20.43; N 7.36. C₃₈H₃₆Br₂N₄O₄. Вычислено, %: С 59.08; H 4.70; Br 20.69; N 7.25.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксо-проп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (16). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 97.35%, т. пл. 261-264°С, R_f0.58. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1648 (С=О амидный), 3229, 3356 и 3427 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гų*: 3.43-3.48 (4H, м, CH₂), 3.81 (6H, с, OCH₃), 6.81-6.87 (4H, м, C₆H₄), 7.12 (2H, с, =CH); 7.31 (2H, д д, J=8.3, J=1.8, =CH), 7.42 (2H, с, J=1.8, =CH); 7.48-7.53 (4H, м, C₆H₄), 7.72 (2H, д, J=8.3, =CH), 7.86 (2H, уш. с, <u>NH</u>CH₂), 9.76 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 57.33; H 4.26; Cl 18.90; N 7.24. C₃₆H₃₀Cl₄N₄O₆. Вычислено, %: C 57.16; H 4.00; Cl 18.75; N 7.41.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан—1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (17). Продолжительность реакции 25 *мин.*, выход 90.28%, т. пл. 239-242°С, R_f0.49. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1644 (С=О амидный), 3231 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гų*: 1.35-1.48 (4H, м, CH₂), 1.49-1.62 (4H, м, CH₂), 3.21-3.29 (4H, м, NCH₂), 3.81 (6H, с, OCH₃), 6.84-6.90 (4H, м, C₆H₄), 7.11 (2H, с, =CH), 7.40 (2H, д д, J=8.3, J=1.9, =CH), 7.48 (2H, д, J=1.9, =CH), 7.51-7.57 (4H, м, C₆H₄), 7.66 (2H, д, J=8.3, =CH), 7.66 (2H, уш. с, NH), 9.69 (2H, ш, NH). Найдено, %: С 59.31; H 4.65; Cl 17.59; N 6.61. C₄₀H₃₈Cl₄N₄O₆. Вычислено, %: С 59.12; H 4.71; Cl 17.45; N 6.90.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Алкил-1,2-диил)бис(4-арилиден-2-арил-1Н-имидазол-5(4Н)-оны (18-27). К раствору 18 *ммолей* бис-амида в 10 *мл* ДМФА добавляли 1.9 *мл* (90 *ммолей*) ГМДС и кипятили с обратным холодильником 10-45 *мин*. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 90 *мл* водного раствора хлористого водорода, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из бензола.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (18). Метод А. Продолжительность реакции 45 *мин*, выход 90.43%. Метод В. К раствору 1.0 г (4.0 *ммоля*) 2-фенил-4-бензилиден-5(4Н)-оксазолона в 10 мл ДМФА добавляли 0.12 г (0.14 мл, 2 ммоля) этилендиамина. Смесь кипятили 30 мин, добавляли 0.97 г (1.27 мл, 6 ммолей) ГМДС и продолжали кипячение еще 30 мин. Обработку осуществляли по методу А. Выход 0.85 г (81.7%).

Т. пл. 267-270°С, R_f 0.85. ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1716 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.99 (4H, c, NCH₂), 6.92 (2H, c, =CH), 7.35-7.52 (12H, м, C₆H₅), 7.66-7.72 (4H, м, C₆H₅), 8.15-8.21 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 78.37; H 5.21; N 10.60. С₃₄H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 78.14; H 5.02; N 10.72.

(**4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он)** (**19**). Продолжительность реакции 45 *мин*, выход 92.46%, т. пл. 198-201°С, R_f 0.88. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1715 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.15-1.22 (4H, м, CH₂), 1.41-1.52 (4H, м, CH₂), 3.66-3.73 (4H, м, NCH₂), 7.09 (2H, с, =CH), 7.32-7.43 (6H, м, C₆H₅), 7.50-7.60 (6H, м, C₆H₅), 7.76-7.81 (4H, м, C₆H₅), 8.19-8.24 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 79.03; H 5.80; N 9.79. С₃₈H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: С 78.87; H 5.92; N 9.68.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (20). Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 88.24%, т. пл. 321-324°С, R_f 0.81. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1706 (СОцикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.87 (6Н, с, ОСН₃), 3.97 (4H, с, СН₂), 6.90 (2H, с, =СН), 6.92-6.97 (4H, м, Ar), 7.35-7.42 (4H, м, Ar), 7.44-7.50 (2H, м, Ar), 7.64-7.68 (4H, м, Ar), 8.14-8.19 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 74.44; H 5.03; N 9.85. С₃₆Н₃₀N₄O₄. Вычислено, %: С 74.21; H 5.19; N 9.62.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (21). Продолжительность реакции 40 *мин*, выход 80.85%, т. пл. 188-190°С, R_f 0.68. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1708 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.12-1.23 (4H, м, CH₂), 1.39-1.51 (4H, м, CH₂), 3.64-3.71 (4H, м, NCH₂), 3.85 (6H, с, OCH₃), 6.90-6.96 (4H, м, C₆H₄), 7.05 (2H, уш. с, =CH), 7.50-7.57 (6H, уш. с, =CH, Ar), 7.74-7.79 (4H, м, Ar), 8.17-8.22 (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 75.59; Н 6.31; N 8.56. С₄₀H₃₈N₄O₄. Вычислено, %: С 75.21; Н 6.00; N 8.77.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (22). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 92.39%, т. пл. 341-344°С, R_f0.75. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1703 (СО-цикл). Вещество недостаточно растворимо, поэтому спектры ЯМР не сняты. Найдено, %: С 80.09; Н 4.06; N 9.37. С₃₆H₂₆N₄O₆. Вычислено, %: С 70.80; Н 4.29; N 9.17.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (23). Продолжительность реакции 10 *мин*, выход 95.70%, т. пл. 269-272°С, R_f0.59. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1707 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.12-1.21 (4Н, м, 92 CH₂); 1.39-1.50 (4H, м, CH₂); 3.64-3.71 (4H, м, NCH₂); 6.05 (4H, с, OCH₂); 6.85 (2H, д, J=8.1, =CH); 7.02 (2H, уш. с, =CH); 7.50-7.57 (8H, м, Ar); 7.74-7.79 (4H, м, C₆H₅); 8.07 (2H, д, J=1.6, =CH). Найдено, %: С 72.51; H 5.03; N 8.64. С₄₀H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: С 72.05; H 5.14; N 8.40:

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (24). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 90.00%, т. пл. 338-341°С, R_f 0.86. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1707 (СОцикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.94 (4H, с, NCH₂), 6.98 (2H, с, =CH), 7.44-7.50 (6H, м, C₆H₅), 7.51-7.57 (4H, м, C₆H₄), 7.61-7.65 (4H, м, C₆H₄), 8.18-8.23 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 60.29; Н 3.34; Br 23.63; N 8.40. С₃₄H₂₄Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 60.02; Н 3.56; Br 23.49; N 8.24.

(**4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1Н-имидазол-5(4Н)-он)** (**25**). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 86.21%, т. пл. 267-270°С, R_f 0.85. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1714 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.17-1.28 (4H, м, CH₂), 1.41-1.54 (4H, м, CH₂), 3.67-3.74 (4H, м, NCH₂), 7.11 (2H, с, =CH), 7.34-7.43 (6H, м, C₆H₅), 7.69-7.79 (8H, м, C₆H₄), 8.17-8.23 (4H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 62.15; H 4.16; Br 21.88; N 7.83. C₃₈H₃₂Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 61.97; H 4.38; Br 21.70; N 7.61.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1*H*-имидазол-5(4H)-он) (26). Продолжительность реакции 15 *мин*, выход 89.33%, т. пл. 211-213°С, R_f 0.85. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1713 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гц*: 3.58 (4H, с, CH₂), 3.86 (6H, с, OCH₃), 6.90-6.96 (4H, м, Ar), 7.29 (2H, д д, J=8.3, J=1.9, =CH), 7.49 (2H, д, J=8.3, =CH) 7.58 (2H, д, J=1.9, =CH), 8.11-8.17 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 60.37; H 3.49; Cl 19.93; N 7.87. C₃₆H₂₄C₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 60.19; H 3.37; Cl 19.74; N 7.80.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1Н-имидазол-5(4Н)-он) (27). Продолжительность реакции 20 мин, выход 94.80%, т. пл. 109-112°С, R_f0.76. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1707 (СО-цикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.00-1.09 (4Н, м, CH₂), 1.26-1.38 (4Н, м, CH₂), 3.38 (4Н, т, J=7.0, NCH₂), 3.85 (6Н, с, OCH₃), 6.88-6.94 (4H, м, C₆H₄), 7.13 (2H, с, =CH), 7. 53 (2H, д д, J=8.3, J=1.9, =CH), 7.61 (2H, д, J=1.9, =CH), 7.62 (2H, д, J=8.3, =CH), 8.11-8.17 (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 62.07; H 4.23; Cl 18.51; N 7.42. C₄₀H₃₄Cl₄N₄O₄. Вычислено, %: С 61.86; H 4.41; Cl 18.26; N 7.21.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений (8-27). Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [6]. В исследованиях применяли эритроцитарную АХЭ и плазменную БуХЭ человека. Измерения проводились в термостатируемой ячейке спектрофотометра "SpecordUV-Vis" при 412 *нм*. В опытах реакционная среда в 2.5 *мл* конечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: дистиллированная вода – 1.25 *мл*, фосфатный буфер 0.1 M – 1 *мл*, pH 7.6±0.1, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005 M-0.02 *мл*, ацетилтиохолин (АТХ) 0.005 M – 0.005 *мл*, соответствующий фермент 0.01 *мл* и исследуемое вещество 0.01 M (в ДМСО) – 0.02 *мл*. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и ДТНБ, инкубировали 10 *мин* при 25°С, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ и повторно измеряли поглощение раствора после инкубирования 20 *мин* при 25°С. Тестовые опыты проводили аналогично изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующая активность соединения определялась следующей формулой:

ингибирование % =
$$\frac{\kappa OHM - MeCM}{\kappa OHM} \times 100$$
,

где контроль – разница поглощений двух измерений контрольного опыта; тест – разница поглощений двух измерений тестового опыта.

Значения концентраций соединений **18**, **20**, **21**, **23-27**, ингибирующие холинэстеразы на 50% ($IC_{50\%}$), определены по методу [7].

ՔԻՍ-(4-ԱՐԻԼԻԴԵՆ-2-ԱՐԻԼ-1ℍ-ԻՄԻԴԱԶՈԼ-5(4ℍ)ՈՆԵՐԻ) ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՜ԱԿԱԽՈԼԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՜ԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ՈԻՍՈԻՄՆԱՍԻՐՈԻԹՅՈԻՆԸ

Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ

Աղլակտոնային եղանակով իրականացվել է N-տեղակալված α,β-դեՀիդրոամինաԹԹուների մնացորդներ պարունակող բիս-ամիդների սինԹեդը: Վերջիններս ենԹարկվել են դեՀիդրատացման ՀեջսամեԹիլդիսիլազանի կիրառմամբ: Արդյունջում ստացվել են բիս(4-արիլիդեն-2-արիլ-1H-իմիդագոլ-5(4H)-եր 80-95% ելջերով: Բիս(4-բենդիլիդեն-2-ֆենկլ-1H-իմիդազոլոնի) օրինակի վրա ցույց է տրված, որ բիս-ամիդի ստացումն ու նրա դեՀիդրատացումը կարող է իրականացվել «մեկ կոլբայում» վերջնանյուԹի ավելի ջան 80% ելջով: Ուսումնասիրված են սինԹեզված բիս-ամիդների և բիս-իմիդագոլոնների արդելակիչ ՀատկուԹյունները ինչպես ացեԹիլխոլինէսԹերազի, այնպես էլ բուտիրիլիոլինէսԹերազի նկատմամբ: Պարզվել է, որ բիս-ամիդներից անցումը նրանց ցիկլիկ արգասիջների բիս-իմիդազոլոնների Հիմնականում Հանդեցնում է արդելակիչ Հատկու-Թյունների աճին երկու ֆերմենտի նկատմամբ էլ:

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY OF BIS-(4-ARILIDENE-2-ARIL-1H-IMIDAZOLE-5(4H)-ONES

V. M. GHAZOYAN

The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: ghazoyanvarduhi@gmail.com

The synthesis of bis-amides containing residues of N-substituted α_{β} -dehydroaminoacids was carried out using the azlactone method by the interaction of functionally substituted oxazolones with diamines by two methods. According to the first of methods, the reaction was carried out in ethyl acetate while boiling the reaction mixture for 10-30 minutes. As a result, bis-amides were obtained in good yields (77-97%). The dehydration of the latter was carried out using 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane in dimethylformamide, while boiling the reaction mixture for 10-45 minutes. The yields of the thus obtained target bis-imidazolones are in the range of 80-95%. Using the example of the synthesis of (4Z,4'Z)-1,1'-(ethane-1,2-diyl)bis(4-benzylidene-2-phenyl-1Himidazol-5-(4H)-one), the possibility of carrying out two stages "one pot" without isolating bis-amide. To this end, 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane was added to dimethylformamide after 30 min to a mixture of 2-phenyl-4-benzylidene-5-(4H)-oxazolone and ethylene diamine, after the completion of the reaction (after 30 min) and treatment of the reaction mixture, the bis-amide was isolated yield more than 80%. It should be noted that in the synthesis of bis-imidazolone along this path in two stages, the total yield is approximately 69%. The inhibiting properties of synthesized bis-amides and bisimidazolones with respect to both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase have been studied. It has been established that the transition from bis-amides to their cyclic products, bis-imidazolones, leads to an increase in inhibitory properties with respect to both enzymes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Anand P., Singh B. // Arch. Pharm. Res., 2013, v. 24, No4, p. 375.
- [2] Rees T., Hammond P.I., Soreq H., Younkin S., Brimijoin S. // Neurobiol. of Aging, 2003. v. 24, p. 777.
- [3] Geula C., Darvesh S. // Drugs Today, 2004, v. 40, p. 711.
- [4] Топузян В.О., Казоян В.М. // ДНАН Армении, 2018, т. 18, №3, с. 268.
- [5] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, с. 369.
- [6] Rehman A.-Ru., Afroz S., Abbasi M.A., Tanveer W., Khan K. M., Ashraf M., Ahmad I., Afzal I., Ambreen N. // Pak. J. Pharm. Sci., 2012, v. 25, p. 809.
- [7] Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.Jr., Feather-Stone R.M. // Biochem. Pharm., 1961, v. 7, p. 88.
- [8] Luo W., Yu Q.-Sh., Kulkarni S.S., Parrish D.A., Holloway H.W., Tweedie D., Shafferman A., Lahiri D.K., Brossi A., Greig N.H. // J.Med.Chem., 2006, v. 49, №7, p. 2174.

՝ ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ՝ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն հшնդես
Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.484 + 547.592 + 547.447

СИНТЕЗ 3-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-6-ОКСО-2,N-ДИАРИЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСАМИДОВ

А. А. САРГСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 E-mail: anushsargsyan999@gmail.com

Поступило 20 XI 2018

Установлено, что взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты с арилиденацетилацетоном протекает в присутствии триэтиламина или пиперидина при комнатной температуре, и, согласно данным ЯМР и РСА, образуются 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2,N-диарилциклогексанкарбоксамиды. Высказано предположение, что образование только одного региоизомера обусловлено тем, что при карбоциклизации промежуточного аддукта решающую роль играет электрофильность ацетильных групп, присутствующих в аддукте, а не нуклеофильность.

Рис. 2, табл. 1, библ. ссылок 7.

Химия многофункциональных соединений интересна тем, что дает возможность подобрать условия, при которых будет реагировать та или иная функциональная группа. Это в полной мере относится к реакциям внутримолекулярной циклизации, приводящим к продуктам, содержащим карбо- или гетероциклы.

В синтезе многофункциональных соединений заметное место занимает реакция Михаэля, которая предоставляет возможность получить аддукты, способные подвергнуться циклизации [1-3]. Ранее было показано, что при взаимодействии ариламидов ацетоуксусной кислоты (1) с этоксиметилиденацетилацетоном (2) в присутствии триэтиламина образующийся промежуточный аддукт 3 подвергается как азациклизации по пути а, так и ретро-реакции Михаэля по пути б (схема 1) [4].



С целью выяснения региохимии превращения, т.е. изучения влияния на ход реакции замены этоксиметиленовой группы в халконе 2 на арилиденовую группу в настоящей работе изучено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты 1 с арилиденацетилацетоном 6.

Исследования показали, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина или пиперидина, приводя к образованию (по данным спектроскопии ЯМР и РСА) 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2,N-диарилциклогексанкарбоксамидов 8 с выходами 27-60% (схема 2).



а. R=Ar=C₆H₅; б. R=2-Me-C₆H₄, Ar= C₆H₅; в. R=4-Me-C₆H₄, Ar= C₆H₅; г. R= C₆H₅, Ar= α -фурил; д. R=2-Me-C₆H₄, Ar= α -фурил; е. R=3-Me-C₆H₄, Ar= α -фурил; ж. R= C₆H₅CH₂, Ar= C₆H₅; з. R=2,4-Me₂ C₆H₃, Ar= 4-ClC₆H₄; B=TЭА, пиперидин.

Дифракционные измерения соединения 8г проведены при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 «Enraf-Nonius» (графитовый монохроматор, Сu-K_а излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 25 рефлексам с 21.44< θ <27.67. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: C-H=0.93÷0,98Å, U_{iso}(H)=1.2÷1.5U_{eq}(C). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [5].

Кристаллографические данные в формате СІГ депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита ССDС 1876344.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Таблица

Кристаллографические характеристики					
Соединение	8Γ				
Брутто-формула	$C_{20}H_{21}NO_5$				
Молекулярный вес	603.16				
Сингония	Моноклинная				
Пространственная группа	Cc				
a, b, c [Å]	13.531(2), 13.560(2), 39.632(4)				
α, β, γ [град.]	90, 91.64(2), 90				
$V [Å^3]$	7268.7(17)				
Z	16				
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.299				
$\mu(CuK_{\alpha}) [mm^{-1}]$	0.771				
F(000)	3008				
Размер кристалла [мм]	0.36×0.30×0.26				
Экспериментальные данные					
Температура (К)	293				
Излучение [Å]	1.54178				
$\theta_{\min}, \theta_{\max} [cpa\partial.]$	2.2; 74.9				
Область сканирования	-16≤ <u>h≤16; 0≤k≤16; -49≤</u> l≤47				
Число измеренных отражений	14942				
Число наблюдаемых отражений с	12743				
$[I > 2.0 \sigma(I)]$					
Расчетные данные					
Nref, Npar	14324, 949				
R, wR2, S	0.0480, 0.1433, 1.02				

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные

Результаты РСА показали, что независимая часть элементарной ячейки содержит четыре молекулы соединения **a**, а общее число молекул в элементарной ячейке Z=16. В молекулах соединения **8**г имеются хиральные центры на асимметричных атомах C1, C2, C3 и C4. Результаты рентгеноструктурного анализа показали, что в структуре участвуют лишь две конформации молекулы (1R,2S,3S,4R) и (1S,2R,3R,4S) в равных соотношениях (рис. 1). При этом данные энантиомеры попарно связаны некристаллографическим центром инверсии в целом, образуя нецентросимметричную структуру в рамках пространственной группы Cc.

В структуре молекулы соединения **8**г имеются три циклических фрагмента: фурановое кольцо, фенильное кольцо и один насыщенный цикл циклогексана. Оба ароматических кольца имеют почти идеальную планарную конформацию: максимальное смещение атомов от плоскости колец не превышает 0.0220(1) и 0.0146(1)Å, соответственно. Циклогексановое кольцо имеет конформацию «кресла», атомы C2, C3, C5 и C6 расположены в плоскости (максимальное отклонение 0.0163(1)Å), а атомы C1 и C4 отклонены от плоскости «кресла» соответственно на 0.6272(1) и -0.6933(1)Å.



Рис. 1. Атомная модель структуры соединения **8**г, эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний проведены на уровне 50% вероятности, показаны **a**-(1R,2S,3S,4R) и **б**-(1S,2R,3R,4S) конформеры.

Также выяснилось, что в молекуле соединения **8**г имеется внутримолекулярная водородная связь между атомами O24-H24^{....}O22, длина донорно-акцепторной связи 2.822(5)Å (рис. 2). В трехмерной упаковке молекулы соединения **8**г образуют бесконечную цепочку вдоль [0 0 1] с помощью межмолекулярной водородной связи N22-H22....O21 (длина донорно-акцепторной связи 2.900(3)Å) (рис. 2), а связь между цепочками, в основном, описывается вандерваальсовскими взаимодействиями.

Такой ход взаимодействия показывает, что промежуточный аддукт 7 (схема 2), который теоретически может подвергнуться как аза-, так и

карбоциклизации, в отличие от аддукта **3** (схема 1), подвергается только карбоциклизации. Причём образование соединений **8** означает, что при карбоциклизации решающую роль играет электрофильность, а не нуклеофильность ацильных групп. Такой вывод подтверждается и тем, что при взаимодействии амида **1** с арилиденацетоуксусным эфиром образующийся аддукт **11** подвергается карбоциклизации как по пути а, так и по пути б с преобладанием первого пути (схема 3) [6].



Рис. 2. Цепочки вдоль [0 0 1] образованы с помощью межмолекулярных водородных связей. Водородные связи показаны пунктирами.



Интересно отметить, что аналогичным образом ведет себя аддукт 16, получающийся при взаимодействии *n*-нитробензилиденацетилацетона 12 с ацетоуксусным эфиром 13 или *n*-нитробензилиденуксусного эфира 14 с ацетилацетоном 15 (схема 4), т.е. при циклизации образуются оба региоизомера 17, 18 в почти одинаковых количествах. Отметим, что, согласно литературным данным, в каждом случае образуется один региоизомер [7]. Схема 4



Как было отмечено выше, аддукт 7 (схема 2), в отличие от аддукта 3 (схема 1), не подвергается азациклизации, что, на наш взгляд, обусловлено термодинамическим фактором, т.е. в случае аддукта 3 до циклизации может произойти отщепление этанола с образованием сопряженной системы, а при азациклизации с отщеплением это сопряжение увеличивается. В случае же аддукта 7 такая возможность отсутствует, и поскольку нуклеофильность ацетильной группы больше, чем амидной, происходит карбоциклизация.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С получены на приборе Varian "Mercury 300VX" с рабочими частотами 300.077 и 75 $M\Gamma q$, растворитель – ДМСО-d-CCl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике "Boëtius".

Общая методика проведения взаимодействия ариламидов ацетоуксусной кислоты 1 с арилиденацетилацетоном 6. Этанольный раствор эквимольных количеств соединений 1 и 6 и катализатора (триэтиламин или пиперидин) оставляли при 20-25°С до полного завершения реакции (ТСХ контроль), после чего выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. После удаления этанола из фильтратов иногда оставалась вязкая масса, из которой выделить конкретные соединения не удавалось.

З-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил-N-фенилциклогексан-карбоксамид (8а). Из 0.18 г (1 ммоль) амида 1а и 0.19 г (1 *ммоль*) халкона **6а** в присутствии ТЭА получили 0.21 г (58%) **8а**, т. пл. 218°С. ИК-спектр, v, cm^{-1} : 3417 (OH), 3398 (NH), 1710 (COC), 1694 (COC), 1681 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д., Γu : 1.25 с (3H, CH₃); 1.89 с (3H, CH₃); 2.47 д (1H, J=13.8, CH); 2.76 д (1H, J=13.8, CH); 3.34 д (1H, J=12.3, CH); 3.71 д (1H, J=12.0, CH); 4.13 дд (1H, J=12.3, 12.0, CH); 4.90 с (1H, OH); 6.91 тт (1H, J=7.4, 1.2, 2Ph) и 7.10-7.18 м (3H); 7.20-7.27 м (2H), 7.30-7.34 м (2H); 7.37-7.41 м (2H); 9.39 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.62; H 6.11; N 3.53. С₂₂H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 72.31; H 6.34; N 3.83.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-о-толил-N-фенилцикло-гексан- карбоксамид (86). а) Из 0.34 г (1.8 *ммоля*) амида 16 и 0.34 г (1.8 *ммоля*) халкона 6а в присутствии ТЭА получили 0.41 г (60%) 86, т. пл. 228°С. ИК-спектр, v, cm^{-1} : 3417 (OH), 3387 (NH), 1706 (COC), 1693(CO), 1680 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Γy : 1.25 с (3H, CH₃COH); 1.81 с (3H, CH₃Ph); 1.90 с (3H, CH₃CO); 2.48 д (1H, J=13.9, CH); 2.75 д (1H, J=13.9, CH); 3.32 д (1H, J=12.3, CH); 3.79 д (1H, J=12.0, CH); 4.09 дд (1H, J=12.3, 12.0, CH); 4.90 уш. (1H, OH), 6.91-7.10 м (4H, C₆H₄) и 7.13-7.20 м (1H), 7.22-7.29 м (2H); 7.30-7.35м (2H); 8.81 с (NH). Найдено, %: С 72.61; H 6.81; N 3.97. С₂₃H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 72.80; H 6.64; N 3.69.

б) Из 1.9 г (10 *ммолей*) амида **16** и 1.9 г (1.8 *ммоля*) халкона **6а** в присутствии пиперидина получили 2.6 г (69%) **86**, т. пл. 227 °С.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил-N-толилциклогексан карбоксамид (8в). а) Из 0.28 г (1.5 *ммоля*) амида **1в** и 0.28 г (1.5 *ммоля*) халкона **ба** в присутствии ТЭА получили 0.31 г (54%) **8в**, т. пл. 207°С. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3418 (OH), 3401 (NH), 1717 (COC), 1694 (CO), 1683 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гų*: 1.24 с (3H, CH₃); 1.89 с (3H, CH₃); 2.24 с (3H, CH₃); 2.47 д (1H, J=13.8, CH); 2.75 д (1H, J=13.8, CH); 3.33 д (1H, J=12.4, CH); 3.68 д (1H, J=11.9, CH); 4.12 дд (1H, J=12.4, 11.9, CH); 4.89 с (1H, OH), 6.92-6.97 м (2H, ArH) и 7.10-7.16 м (1H), 7.20-7.33 м (6H); 9.27 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.54; Н 6.50; N 3.72. С₂₃H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 72.80; Н 6.64; N 3.69.

б) Из 0.38 г (2 *ммоля*) амида **1в** и 0.38 г (2 *ммоля*) халкона **6а** в присутствии пиперидина получили 0.32 г (42%) **8в**, т. пл. 206°С.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-а-фурил-N-фенилцикло-гексан- карбоксамид (8г). Из 0.53 г (3 ммоля) амида 1а и 0.53 г (3 ммоля) халкона 6г в присутствии ТЭА получили 0.4 г (38%) 8г, т. пл. 210°С. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3477 (OH), 3306 (NH), 1727 (CO), 1694 (CO), 1683 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.23 с (3H, CH₃); 2.07 с (3H, CH₃); 2.45 д (3H, J=14.0, CH); 2.70 д (1H, J=14.0, CH); 3.22 д (1H, J=12.3, CH); 3.74 д (1H, J=11.9, CH); 4.29 дд (1H, J=12.3, 11.9, CH); 4.96 с (1H, OH); 6.11 дд (1H, J=3.2, 0.7, CH-Fur); 6.23 дд (1H, J=3.2, 1.9, CH-Fur); 6.96 тт (1H, J=7.4, 1.2, CH-Fur); 7.16-7.23 м (2H, Ph) и 7.38 дд (1H, J=1.9, 0.7);

7.46-7.51 м (1Н); 9.57 с (1Н, NН). Найдено, %: С 67.22; Н 5.53; N 3.60. С₂₀Н₂₁NO₅. Вычислено, %: С 67.59; Н 5.96; N 3.91.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-а-фурил-N-о-толилциклогексанкарбоксамид (8д). а) Из 0.34 г (1.8 *ммоля*) амида 1д и 0.32 г (1.8 *ммоля*) халкона **6г** в присутствии ТЭА получили 0.33 г (50%) **8**д, т. пл. 223-224°С. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3501 (OH), 3304 (NH), 1727 (CO), 1692 (CO), 1657 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.24 с (3H, CH₃); 2.05 с (3H, CH₃); 2.07 с (3H, CH₃); 2.47 д (1H, J=14.0, CH); 2.68 д (1H, J=14.0, CH); 3.21 д (1H, J=12.3, CH); 3.84 д (1H, J=11.9, CH); 4.28 дд (1H, J=12.3, 11.9, CH); 4.95 с (1H, OH); 6.14 дд (1H, J=3.2, 0.7, CH-Fur); 6.27 дд (1H, J=3.2, 2.19, CH-Fur); 6.96 – 7.10 м (3H); 7.24-7.28 м (1H); 7.41 дд (1H, J=1.9, 0.7); 8.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 17.5 (CH₃); 27.8 (CH₃); 29.6 (CH₃); 37.5 (CH); 54.3 (CH); 60.1 (CH); 61.8 (CH); 71.8 (COH); 106.7; 109.8; 124.5; 124.9; 125.2; 129.5; 131.5; 135.8; 141.3; 153.5; 165.3 (NCO); 202.8 (CO); 208.9 (CO).

б) Из 0.34 г (1.8 *ммоля*) амида 1д и 0.32 г (1.8 *ммоля*) халкона 6г в присутствии пиперидина получили 0.3 г (45%) 8д, т. пл. 224°С. Найдено, %: С 68.56; Н 6.49; N 3.47. С₂₁Н₂₃NO₅. Вычислено, %: С 68.28; Н 6.28; N 3.79.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-а-фурил-N-м-толилциклогексанкарбоксамид (8е). Из 0.38 г (2 *ммоля*) амида 1е и 0.36 г (2 *ммоля*) халкона бг в присутствии пиперидина получили 0.3 г (40%) 8е, т. пл. 194°С. ИК- спектр, v, *см*⁻¹: 3475 (OH), 3325 (NH), 1724 (CO), 1685 (CO), 1658 (CON). Спектр ЯМР 1Н, δ, м. д., *Гц*: 1.23 с (3H, CH₃); 2.06 с (3H, CH₃); 2.30 с (3H, CH₃); 2.45 д (1H, J=13.9, CH); 2.69 д (1H, J=13.9, CH); 3.21 д (1H, J=12.3, CH); 3.72 д (1H, J=11.9, CH); 4.29 дд (1H, J=12.3, 11.9, CH); 4.95 с (1H, OH); 6.11 дд (1H, J=3.2, 0.7, CH-Fur); 6.23 дд (1H, J=3.2, 1.8, CH-Fur); 6.76 уш. д (1H, J=7.5, CH); 7.07 дд (1H, J=8.0, 7.5, CH); 7.24 уш. д (1H, J=8.0, CH); 7.34 уш. т (1H, J=1.9, CH); 7.37 дд (1H, J=1.8, 0.7, CH-Fur); 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 21.0 (CH₃); 27.7 (CH₃); 29.6 (CH₃); 37.3; 54.3; 60.6; 61.6; 71.8; 106.6; 109.8; 116.0; 119.4; 123.2; 127.7; 136.8; 137.1; 141.2; 153.4; 165.0 (NCO); 202.7 (CO); 208.8 (CO). Найдено, %: C 68.57; H 6.31; N 3.43. C₂₁H₂₃NO₅. Вычислено, %: C 68.28; H 6.28; N 3.79.

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил-N-бензилциклогексанкарбоксамид (8ж). Из 0.75 г (3.9 *ммоля*) амида **1ж** и 0.74 г (3.9 *ммоля*) халкона **6а** в присутствии пиперидина получили 0.45 г (31%) **8ж**, т. пл. 222°С. ИК- спектр, v, *см*⁻¹: 3408 (OH, NH), 1700 (CO), 1690 (CO), 1673 (CON). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.23 с (3H, CH₃); 1.88 с (3H, CH₃); 2.44 д (1H, J=14.0, CH); 2.70 д (1H, J=14.0, CH); 3.28 д (1H, J=12.3, CH); 3.58 д (1H, J=12.0, CH); 4.00 дд (1H, J=15.4, 5.0, CH); 4.07 дд (1H, J=12.3, CH); 4.30 дд (1H, J=12.3, 12.0, CH); 4.30 дд (J=15.4, 6.6, CH); 4.85 с (1H, OH); 6.73-6.78 м (2H, CH) и 7.06-7.11 м (2H, CH); 7.19-7.32 м (5H, H-Ar); 7.83 уш. т (1H, J=5.9, NH).

3-Ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-п-СІ-фенил-N-2,4-диметилфенилциклогексанкарбоксамид (83). Из 0.37 г (1.8 *ммоля*) амида **13** и 0.4 г (1.8 *ммоля*) халкона **63** в присутствии ТЭА получили 0.38 г (49%) **83**, т. пл. 227°С. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3427 (ОН), 3383 (NH); 1704 (CO), 1688 (CO), 1677 (CON).). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 1.25 с (3H, CH₃); 1.78 с (3H, CH₃); 1.94 с (3H, CH₃); 2.24 с (3H, CH₃); 2.48 д (1H, J=13.9, CH); 2.74 д (1H, J=13.9, CH); 3.33 д (1H, J=12.3, CH); 3.72 д (1H, J=12.0, CH); 4.10 дд (J=12.3, 12.0, CH); 4.95 с (1H, OH); 6.79-6.85 м (2H, CH-Ar) и 6.94 д (1H, J=7.8, CH); 7.22-7.27 м (2H, CH); 7.31-7.36 м (2H, CH); 8.75 с (1H, NH).

Взаимодействие *п*-нитробензилиденацетоуксусного эфира (14) с ацетилацетоном (15). Спиртовый раствор 0.63 г (2.5 *ммоля*) соединения 14 и 0.25 г (2.5 *ммоля*) соединения 15 в присутствии трёх капель ТЭА оставили при 20°С на один день. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли эфиром и получили 0.58 г (60%) белых сыпучих кристаллов, которые плавились при 191-194°С. Найдено, %: С 59.24; Н 5.51; N 3.60. С₁₈H₂₁NO₇. Вычислено, %: С 59.50; Н 5.83; N 3.95. Согласно данным ПМР спектроскопии, образовалась смесь изомеров – этил 5ацетил-2-гидрокси-2-метил-6-(4-нитрофенил)-4-оксоциклогексанкарбоксилат (17) и этил 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-2-(4-нитрофенил)-6оксоциклогексанкарбоксилат (18). Спектр ЯМР 1Н, δ , м. д., *Гц*: 0.96 т (J=7.1); 1.08 т (J=7.1); 1.25 с, 1.29 с; 1.92 с, 1.95 с; 2.40 д (J=13.6); 2.44 д (J=13.6); 2.87 д (J=13.6), 2.90 уш. д (J=13.6); 3.30 д (J=11.7); 3.45 д (J=12.0); 3.72 - 4.21 м; 4.66 с, 5.02 с; 7.57-7.63 м, 8.08-8.16 м.

Взаимодействие п-нитробензилиденацетилацетона 12 с ацетоуксусным эфиром 13. Спиртовый раствор 0.58 г (2.5 ммоля) соединения 12 и 0.33 г (2.5 ммоля) соединения 13 в присутствии трёх капель ТЭА оставили при 20°С на один день. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли эфиром и получили 0.55 г (61%) белых сыпучих кристаллов, которые плавились 189-193°С.

3-ԱՑԵՏԻԼ-4-৲ԻԴՐՕՔՍԻ-4-ՄԵԹԻԼ-6-ՕՔՍՈ-2,N-ԴԻԱՐԻԼՑԻԿԼՈ৲ԵՔՍԱՆԿԱՐԲՕՔՍԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ ացետռջացախաԹԹվի արիլամիդների և արիլիդենացետիլացետոնի փոխազդեցուԹյունը էԹանոլում տրիէԹիլամինի կամ պիպերիդինի ներկայուԹյամբ ըն-Թանում է սենյակային ջերմաստիճանում, և Համաձայն ՄՄԴ և ՌԿԱ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, առաջացնելով մեկ ռեդիոիդոմեր՝ 3-ացետիլ-4-Հիդրօջսի-4-մեԹիլ-6-օջսո-2,N-դիարիլցիկլոՀեջսան-կարբօջսամիդներ 27-60% ելջերով: Վերջիններիս առաջացումը ցույց է տալիս, որ փոխազդեցուԹյան ընԹացջում դոյացած միջանկյալ ադուկտի կարբոցիկլման ժամանակ որպես էլեկտրոֆիլ Հանդես է դալիս այն ացետիլ խումբը, որը 104 գտնվում է ացետիլացետոնային ֆրագմենտում: Այս Հանգամանջը Թույլ է տալիս են-Թադրելու, որ կարբոցիկլման ռեդիոսելեկտիվուԹյունը պայմանավորված է ացետիլ խմբերի էլեկտրոֆիլուԹյամբ և ոչ Թե նուկլեոֆիլուԹյամբ: Այս դատողուԹյունները Հաստատվել են նաև ացետիլացետոնի և արիլիդենացետոջացախաԹԹվի էԹիլէսԹերի փոխազդեցուԹյան արդյունչով: Քանի որ այս դեպքում ացետիլ խմբերի էլեկտրոֆիլու-Թյունները քիչ են տարբերվում, այդ իսկ պատճառով ստացվում է երկու ռեդիոիզոմերների խառնուրդ:

SYNTHESIS 3-ACETYL-4-HYDROXY-4-METHYL-6-OXO-2,N-DIARYLCYCLOHEXANCARBOXAMIDE

A. A. SARGSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: anushsargsyan999@gmail.com Tel.: +37498621049

It has been shown, that interaction of acetoacetic acid arylamides with arylidenacetylacetone proceeds in presence TEA or piperidine at room temperature, and according to PMR and XRD data, it proceeds with the formation of one regioisomer, 3acetyl-4-hydroxi-4-methyl-6-oxo-2,N-diarylcyclohexancarboksamide with yields of 27-60%. The formation of the latters shows, that during interaction, the intermediate adduct formed in the process of carbocyclization, is the acetyl group, that is in the acetylacetone moiety acts as an electrophile. This circumstance makes it possible to assume, that regioselectivity the carbocyclization is due to the electrophilicity of the acetyl groups, but not to the nucleophilicity. These arguments are also confirmed by the results of the interaction of acetylacetone and arylidenacetoacetic ester. Since in this case, the electrophilicity of acetyl groups is little different, therefore is formed a mixture of two regioisomers.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ, 2003, т. 39, вып. 6, с. 807.
- [2] Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // ЖОрХ, 2006 т. 42, вып. 2, с. 167.
- [3] Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., Битукова О.С. // ЖОрХ, 2008, т. 44, вып. 2. с. 159.
- [4] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.
 // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 605.
- [5] Sheldrick G.M. "Crystal structure refinement with SHELXL", Acta Cryst., 2015, C71, p.3.
- [6] Айоцян С.С., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Кикоян Н. М., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 126.
- [7] Еменина Е.Е., Гидкин В.А., Ершов Б.А. // ЖОрХ, 1987, т.23, №12, с. 2565.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

УДК 547.592.1+592.3(088.8)

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-ТИОПРОПИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Т. В. КОЧИКЯН¹, М. А. САМВЕЛЯН¹ и С. А. ЛИСОВСКАЯ²

¹ Ереванский государстенный университет Армения, Ереван, 0025, ул.А.Манукяна, 1 Е-mail: msamvelyan@ysu.am ² Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора Казань, Россия Е-mail:s_lisovskaya@mail.ru

Поступило 1 XI 2018

Функционализацией 3-меркапто-4,5-дизамещенных-1,2,4-триазолов получены их 3-тиопропинилпроизводные. Осуществлены некоторые превращения, характерные для терминальной тройной связи. Установлено, что в результате взаимодействия с органическими азидами в условиях реакции 1,3-циклоприсоединения образуются 1,2,3-триазоло-1,2,4-триазолы, ранее не описанные в литературе. Показано, что 3-тиопропинилтриазолы легко взаимодействуют со вторичными аминами различного строения в присутствии параформа с образованием соответствующих аминометилпроизводных, а в присутствии каталитических количеств солей Cu(I) по реакции Глазера получаются бис-1,2,4-триазолы, связанные дитиогексдииновом фрагментом. Тестированием вновь синтезированных соединений на противогрибковую активность на эталонных штаммах Candida albicansY4, Asp. fumigates PKПГ F-1248/880 и Rhizopusoryzae PKПГ F-1537/1722 установлено, что они проявляют слабую или умеренную противогрибковую активность.

Библ. ссылок 19.

Известно, что основная часть лекарственных препаратов в качестве активных агликонов содержат гетероциклические соединения различной структуры. В ряду последних важное место занимают 1,2,4-триазолы, не обнаруженные в животном и растительном сырье, однако препараты на их основе широко применяются в практической медицине. Анализ литературных данных показал, что, несмотря на более чем вековую историю синтеза и исследования свойств 1,2,4-триазолов, интенсивность их изучения не уменьшается. На основе разработанных в пос-
ледние десятилетия методов были получены бис-тетразоло-, триазолино- пиримидо-, пиразоло-, 2-азетидино-, полицикло-1,2,4-триазолы [1-5] и т.д. Биологическими исследованиями установлено, что производные триазолов проявляют противоопухолевую [6-8], антимикробную [9,10], противосудорожную [11,12], антивирусную [13] активность, являются ингибиторами табулина, HDACI, применяются при лечении болезни Альцгеймера [14,15] и т.д. Очевидно, что поиск полезных свойств в ряду новых представителей 1,2,4-триазолов является актуальной задачей.

Синтез новых потенциально биоактивных производных триазола осуществлен на базе 5-замещенных-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов (**1а-г**), которые были проалкилированы пропаргилбромидом по известной методике [17].



1a. R=4-Br-C₆H₄, 16. R=2-furyl, 18. R=3-pyridyl, 1 Γ . R=HOCH₂CH₂CH₂ 2a. R=4-Br-C₆H₄, 26. R=2-furyl, 28. R=3-pyridyl, 2 Γ . R=HOCH₂CH₂CH₂

Новые функционально замещенные производные, в первую очередь, позволят разработать новые методы синтеза ранее не известных структур, содержащих несколько фармакофорных групп, во-вторых, использовать их как удобные модели для исследования проблем взаимного влияния атомов и функциональных групп, выявления влияния характера заместителей и их положения в триазольном кольце на полезные свойства целевых соединений. Как видно из структур **2а-г**, возможных вариаций в указанных молекулах много. Для выполнения поставленной задачи были выполнены некоторые превращения, ранее не описанные в ряду 1,2,4-триазолов, по нижеприведенной схеме.



3a. R=4-Br-C₆H₅, R'=4-NO₂-C₆H₄CH₂; 36. R=2-furyl, R'=4-F-C₆H₄CH₂; 38. 2-furyl, R'=4-NO₂-C₆H₄CH₂; 4a. R=4-Br-C₆H₅, R₂+R₃=(CH₂)₅; 4b. R=₂-furyl, R₂⁺r₃=(CH₂)₆; 4r. R=3-pyridyl, R₂+R₃=(CH₂)₄; 5a. R=4-Br-C₆H₄, 56. R=2-furyl, 5b. R=3-pyridyl, 5r. R=HOCH₂CH₂CH₂

Исследования **2а-г** показали, что тройная связь в тиопропинильной группе по своему поведению и реакционой способности ведет себя тра-

диционно, а связь сера-углерод устойчива жестких условиях и к воздействию нуклеофилов и катализаторов. Следует отметить, что заместители в положениях **3** и **4** триазольного цикла не влияют на ход реакций. Установлено, что **2а-г** легко взаимодействуют с органическими азидами в присутствии солей меди(I) и в результате 1,3-циклоприсоединения образуются 1,2,4-триазоло-1,2,3-триазолы. Полученные производные оригинальны тем, что изомерные триазольные кольца впервые совмещены в одной молекуле и связаны тиометиленовой группой.

Для получения другого сочетания фармакофорных групп было изучено поведение 2а-г в реакции аминометилирования Манниха. Данная реакция в ряду триазолов исследована при непосредственном аминометилировании исходных 1,2,4-триазолов, где в реакции участвует тионная форма триазола с образованием N-аминометилпроизводных, которые являются ингибиторами палочки Коха, возбудителей микробов туберкулеза [18]. В данной работе подобная реакция исключена, т.к. атом серы уже заблокирован пропинильной группой и естественно ожидать новую структуру аминометилпроизводного. Найдены оптимальные условия протекания процесса, обеспечивающие высокие выходы целевых аминометилпроизводных 1,2,4-триазолов, где гетероцикл совмещен с тройной связью и аминометильной группой. Предложенный синтез обеспечивает многочисленные вариации заместителей как в триазольном цикле, так и в аминометильном остатке, что расширяет спектр соединений 4а-г и область поиска новых биологически активных соединений.

Показано также, что в присутствии иодида меди (I) исходные **2а-г** подвергаются димеризации по Глазеру с образованием бис-1,2,4-триазолов, соединенных бистиогексадииновым остатком, что можно считать аналогом некоторых природных соединений, в частности, натурального *Nematin*-а, содержащего дииновый фрагмент в сочетании с другим гетероциклом [19].

Все синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами, строение подтверждено данными ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии.

Соединения **2а-4г** тестированы на противогрибковую активность на эталонных штаммах условно-патогенными грибами *Candida* albicansY-4, *Rhizopusoryzae* $PK\Pi\Gamma$ F-1537/1722 и Aspergillus fumigates $PK\Pi\Gamma$ F-1248/880. Установлено, что основная часть синтезированных соединений проявляет слабую и умеренную противогрибковую активность.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С получены на спектрометре Varian "Mercury-300" (300 (¹Н) и 75(¹³С)) $M\Gamma \mu$, DMSO:CCl₄, 1/3 при 30°С. ИК-спектры сняты на приборе "Nikolet Ftir Nexus" в суспензии вазелинового масла. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление – парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Соединения 2а-г синтезированы по методу, описанному в работе[17].

3-(4-Бромфенил)-4-фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)*4H***-1,2,4-триазол (2а)**. Выход 95%; т.пл. 191-192°С (вода:этанол-1:3); R_f 0.45(этанол:бензол-1:4). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., Γ *ų*): 2.73 т (1H, J=2.6, CH); 3.95 д (2H, J=2.6, SCH₂); 7.25-7.31 м (2H, аром); 7.32-7.36 м (2H, аром); 7.41-7.46 м (2H, аром); 7.51-7.57 м (3H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.5; 73.5; 77.0; 95.5; 123.2; 125.4; 129.1; 129.5; 129.5; 131.0; 133.4; 150.3; 153.2. Найдено, %: C 55.25; H 3.20; Br 21.50; N 11.50; S 8.60. C₁₇H₁₂BrN₃S. Вычислено, %: C 55.14; H 3.27; Br 21.58; N 11.35; S 8.66.

3-(Фуран-2-ил)-4-фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4H-1,2,4-триазол (**26**). Выход 94%; т.пл. 159°С (вода:этанол-2:3); R_f 0.42 (этанол:бензол-1:7). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *Гц*): 2.71-2.77 м (1H, CH); 3.95 д (2H, J = 3.17, SCH₂); 6.22 д (1H, J= 3.97, фурил); 6.38-6.41 м (1H, фурил); 7.36-7.42 м (2H, аром); 7.50-7.54 м (1H, фурил); 7.55-7.62 м (3H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.6; 73.5; 77.9; 110.7; 110.8; 127.1; 129.3; 129.7; 133.1; 140.9; 143.6; 147.0; 149.5. Найдено, %: С 64.10; H 4.05; N 15.05; S 11.42. С₁₅H₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 64.04; Н 3.94; N 14.94; S 11.40.

3-[4-Фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин (2в). Выход 80%; т.пл. 175-176°С (вода:этанол – 2:3); R_f 0.62 (этанол:бензол-2:5). Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., $\Gamma \mu$): 2.72 т (1H, CH); 3.95 с (2H, SCH₂); 7.08-7.14 м (1H, аром); 7.24-7.32 м (3H, аром); 7.41-7.46 м (2H, аром); 7.54-7.68 м (6H, аром); 7.66 ддд (1H, J₁=7.8, J₂=2.1, J₃=1.8, C₅H₄N); 8.50-8.53 м (2H, аром); 8.51 дт (1H, J₁ =4.8, J₂ =1.8, C₅H₄N) ; 8.53 д (1H, J =2.1, C₅H₄N). Найдено, %: C 65.80; H 4.05; N 19.25; S 11.05. C₁₆H₁₂N₄S. Вычислено, %: C 65.73; H 4.14; N19.16; S10.97.

3-[4-Фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил]про**пан-1-ол (2г). Выход 70%; т.пл. 101°С (этанол:вода – 2.5:2); R_f 0.40 (этанол:бензол-1:7). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *Гц*): 1.76 кв (2H, *J*=6.75, CH₂); 2.58 т (2H, J=7.54, CH₂); 3.41т (2H, J=5.95, CH₂); 3.60-3.90 уш.с. (1H, OH); 2.71-2.77 м (1H, CH); 3.95 д (2H, J=3.17, SCH₂); 7.36-7.42 м (2H, аром); 7.55-7.62 м (3H, аром). Найдено, %: С 61.60; Н 5.60; N 15.45; S 11.65. С₁₄H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 61.51; Н 5.53; N 15.37; S 11.73. Общий способ получения 4-(((5-4-замещенных-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-замещенных)-4*H*-1,2,3-триазолов За-в. Смесь 0.0022 моля соответствующего бензилазида в 8 мл абс. ДМСО, 0.0022 моля триэтиламина и 10 мол% СиI перемешивают при комнатной температуре 15 мин, добавляют 0.002 моля соответствующего 5-(проп-2-ин-1-илтио)-4*H*-1,2,4-триазола. Нагревают 7 ч при 50-60°С. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до рН 5. Экстрагируют диэтиловым эфиром и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

4-(((5-(4-Бромфенил)-4-фенил-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-нитробензил)-4***H***-1,2,3-триазолов (3а). Выход колич.; т.пл. 205-206°С (этанол); R_f 0.55 (этанол:бензол – 1:2). Спектр ЯМР ¹Н (б, м.д.): 4.46 с (2H, CH₂); 5.71 с (2H, CH₂); 7.21-7.31 м (4H, аром); 7.40-7.47 м (2H, аром); 7.48-7.57 м (5H, аром); 8.12 с (1H, CH); 8.14-8.20 м**

(2H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 26.6; 51.7; 123.1; 123.3; 127.0; 128.7; 129.1; 129.5; 129.6; 131.1; 133.4; 142.8; 147.1. Найдено, %: С 53.60; Н 3.45; Br 14.60; N 17.95; S 5.90. С₂₄Н₁₈BrN₇O₂S. Вычислено, %: С 53.56; Н 3.31; Br 14.57; N 17.88; S 5.85.

1-(4-Фторбензил)-4-(((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1***H***-1,2,3-триазол (36).** Выход колич.; т.пл. 186-187°С (вода: этанол-1:3); R_f 0.53 (этанол: бензол: гексан–2:10:1). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., *Гц*): 4.41 с (2H, CH₂S); 5.51 с (2H, CH₂N); 6.16 дд (1H, J₁ = 3.4, J₂ =0.5, фурил); 6.39 дд (1H, J₁=3.5, J₂ =1.8, фурил); 6.97-7.07 м (2H, аром); 7.21-7.28 м (2H, аром); 7.31-7.40 м (2H, аром); 7.48-7.60 м (4H, аром); 7.95 с (1H, =CHN). Найдено, %: С 61.15; H 3.90; F 4.45; N 19.50; S 7.35. С₂₂H₁₇FN₆OS. Вычислено, %: С 61.10; H 3.96; F 4.39; N 19.43; S 7.41.

4-(((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-нитробензил)-1***H***-1,2,3-триазол (Зв). Выход 85%; т.пл. 170-171°С (вода: этанол-1:3); R_f 0.41(этанол:бензол:гексан–1:10:2). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.,** *Гц***): 4.42 с (2H, CH₂S); 5.70 с (2H, CH₂N); 6.15 д (1H, J=3.4, фурил); 6.38 дд (1H, J₁=3.4, J₂=1.7, фурил); 7.27 дд (2H, J₁= 7.6, J₂ =1.9, C₆H₅); 7.47-7.60 м (6H, аром); 8.10 с (1H, =CHN); 8.15 д (2H, J= 8.7, аром). Найдено, %: С 57.55; H 3.70; N 21.40; S 6.95. C₂₂H₁₇N₇O₃S. Вычислено, %: С 57.51; H 3.73; N 21.34; S 6.98.**

Общий способ получения 3-(4-замещенных)-4-фенил-5-((4-замещенных)бут-2-ин-1-ил)тио)-4*H*-1,2,4-триазолов 4а-г. Смесь 0.0035 моля соответствующего пропинилтриазола в 20 мл абс. ДМСО, 0.035 г параформа и 0.004 моля соответствующего вторичного амина помещают в колбу (обеспечивая герметичность системы), перемешивают при комнатной температуре 30 мин, добавляют 10 мол% CuI, Нагре-110 вают 10 ч при 110-120°С. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до рН 5, экстрагируют диэтиловым эфиром и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают, сушат и перекристаллизовывают.

1-(4-(5-(4-Бромфенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиобут-2-ин-1-ил)азепан (4а). Выход 77%; т.пл. 147-148°С (вода:этанол – 3:2); R_f 0.52 (этанол:бензол:гексан – 1:1:0.5). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $\Gamma \mu$): 1.49-1.62 м (8H, N(CH₂<u>CH₂CH₂)</u>₂); 2.47-2.51 м (4H, N(<u>CH₂CH₂CH₂)</u>₂); 3.24 т (2H, J=2.0, CH₂S); 3.95 т (2H, J= 2.0, <u>CH₂</u>N(CH₂CH₂CH₂)₂); 7.21–7.31 м (4H, аром); 7.40-7.47 м (2H, аром); 7.48-7.57 м (5H, аром); 8.12 с (1H, CH); 8.14-8.20 м (1H, аром). Спектр ЯМР ¹³ С, δ , м.д.: 21.2; 26.1; 27.7; 47.6; 54.1; 77.6; 80.4; 110.6; 110.7; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: С 59.80; H 5.30; Br 16.55; N 16.65; S 6.70. С₂₄H₂₅BrN₄S. Вычислено, %: С 59.87; H 5.23; Br 16.60; N 11.64; S 6.66.

3-(4-((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-5-((4-пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)тио)-4H-1,2,4-триазол (4б). Выход 67%; т.пл. 143°С (этанол:вода-2:3); $R_f 0.36$ (этанол:бензол-1:1): Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $\Gamma \mu$): 1.45-1.57 м (4H, N(CH₂<u>CH₂)</u>₂); 2.23-2.43 м (4H, N(<u>CH</u>₂CH₂)₂); 3.18 т (2H, J=2.1, CH₂S); 3.95 т (2H, J= 2,1, <u>CH</u>₂N(CH₂CH₂)₂); 6.23 дд (1H, J= 3.5, J= 0.6, фурил); 6.39 дд (1H, J= 3.5, J= 1.8, фурил); 7.33-7.42 м (2H, аром); 7.51 дд (1H, J=1.8, J= 0.7, ОСН фурил); 7.53-7.64 м (3H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.2; 25.1; 47.1; 52.2; 78.5; 110.6; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: С 66.66; H 4.44; N 15.55; S 8.88. C₂₀H₁₆N₄OS: Вычислено, %: С 66.55; H 4.40; N 15.62; S 8.90.

1-(4-((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил)тио)бут-2ин-1-ил)азепан (4в).** Выход 77%; т.пл. 75-76°С (гексан); R_f 0.62 (этанол:бензол-1:1). Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., $\Gamma \mu$): 1.51- 1.61 м (8H, N(CH₂CH₂CH₂)₂); 2.48-2.54 м (4H, N(<u>CH₂CH₂CH₂)₂); 3.27 т (2H, *J*=2.1, CH₂S); 3.96 т (2H, *J*=2.1 Hz, <u>CH₂</u>N(CH₂CH₂CH₂)₂); 6.23 дд (1H, *J*= 3.5, *J*= 0.7, фуран); 6.39 дд (1H, *J*=3.5, *J*=1.8, фуран); 7.33-7.43 м (2H, аром); 7.51 дд (1H, *J*=1.8, *J*=0.8, фуран); 7.53-7.62 м (3H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.2; 26.1; 27.7; 47.6; 54.1; 77.6; 80.4; 110.6; 110.7; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: С 67.35; H 6.10; N 14.30; S 8.10. С₂₂H₂₄N₄OS. Вычислено, %: С 67.32; H 6.16; N 14.27; S 8.17.</u>

3-(4-Фенил)-5-((4-пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)тио)-4H-1,2,4триазол-3-ил)пиридин (4г).Выход 67%; т.пл. 65°С (гексан); R_f 0.47 (этанол:бензол:гексан-5:1:0.2). Спектр ЯМР ¹Н (8, м.д., *Гц*): 1.60-1.87 м (4H, N(CH₂<u>CH₂</u>)₂); 2.49-2.58 м (4H, N(<u>CH₂CH₂</u>)₂); 3.36 с (2H, CH₂S); 3.92-4.08 м (2H, <u>CH₂</u>N); 7.27 дд (1H, *J*= 7.8, *J*=4.8, аром); 7.33-7.42 м (2H, аром); 7.51-7.60 м (3H, аром); 7.68 дт (1H, *J*=8.0, *J*=1.7, аром); 8.53 уш.с. (1Н, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.1; 23.2; 42.2; 51.4; 78.2; 79.5; 122.6; 122.7; 127.0; 129.6; 129.7; 133.2; 134.3; 147.8; 149.7; 150.8; 151.7. Найдено, %: С 67.25; Н 5.70; N 18.70; S 8.60. С₂₁Н₂₁N₅S. Вычислено, %: С 67.17; Н 5.64; N 18.65; S 8.54.

Общий способ получения 1,6-бис((5-(4-замещенных)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-диинов 5а-г. В колбу помещают 0.007 моля пропинилбромида, 5 мл абс. ацетонитрила, и 0.0007 моля триэтиламина. Перемешивают при комнатной температуре 15 мин, после чего добавляют 0.0007 моля СиI и нагревают 10 ч при 110-120°С. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до pH 5, экстрагируют хлористым метиленом и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают, сушат и перекристаллизовывают.

1,6-Бис((5-(4-бромфенил)-4-фенил-4*H***-1,2,4-триазол-3-ил)тио)** гекса-2,4-диин (5а). Выход 80%; т.пл. 181-183°С (этанол); R_f 0.40 (этанол:бензол-1:3). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *Гц*): 3.97 д (4H, *J*=2.6, 2SCH₂); 7.27-7.32 м (4H, аром); 7.34–7.37 м (4H, аром); 7.43-7.48 м (4H, аром); 7.52-7.58 м (6H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.5; 73.5; 77.0; 95.5; 123.2; 125.4; 129.1; 129.5; 129.5; 131.0; 133.4; 150.3; 153.2.Найдено, %: С 55.40; H 3.05; Br 21.70; N 11.45; S 8.75. С₃₄H₂₂Br₂N₆S₂. Вычислено, %: С 55.30; H 3.00; Br 21.64; N 11.38; S 8.68.

1,6-Бис((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-диинов (56). Выход 87%; т.пл. 136-138°С (гексан); R_f 0.55 (этанол:бензол:гексан-1:5:1). Спектр ЯМР ¹Н (δ , м.д., $\Gamma \mu$): 3.95 д (4H, J=3.17, 2CH₂); 6.22 д (2H, J=3.97, фурил); 6.38 - 6.41 м (2H, фурил); 7.36-7.42 м (4H, аром); 7.50-7.54 м (2H, фурил); 7.55-7.62 м (6H, аром). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.65; 73.46; 77.98; 110.67; 110.80; 127.14; 129.31; 129.75; 133.09; 140.99; 143.59; 147.02; 149.55. Найдено, %: С 64.35; H 3.65; N 15.05; S 11.40. С₃₀H₂₀N₆O₂S₂. Вычислено, %: С 64.27; H 3.60; N 14.99; S 11.44.

1,6-Бис((4-фенил-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио) гекса-2,4-диин (5в). Выход 87 %; т.пл. 165-166°С (этанол); R_f 0.46 (этанол:бензол-1:5). Спектр ЯМР ¹Н δ , м.д., *Г* μ): 2.72-2.76 т (2H, 2CH); 3.95 с (4H, 2SCH₂); 7.08-7.14 м (2H, аром); 7.24-7.32 м (6H, аром); 7.41-7.46 м (4H, аром); 7.54-7.68 м (12H, аром); 7.66 ддд (2H, J_1 =7.8, J_2 =2.1, J_3 =1.8, C₅H₄N); 8.50-8.53 м (4H, аром); 8.51 дт (2H, J_1 =4.8, J_2 =1.8, C₅H₄N); 8.53 д (2H, J=2.1, C₅H₄N). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.65; 73.46; 77.98; 110.67; 110.80; 127.14; 129.31; 129.75; 133.09; 140.99; 143.59; 147.02; 149.55. Найдено, %: С 66.00; Н 3.85; N 19.30; S 10.95. C₃₂H₂₂N₈S₂. Вычислено, %: С 65.96; Н 3.81; N 19.23; S 11.01.

3,3'-(5,5'-(Гекса-2,4-диин-1,6-диилбис(сульфандиил)бис(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)бис(пропан-1-ол) (5г). Выход 50%; 112 вязкое вещество; R_f 0.40 (этанол:бензол:гексан – 1:5:1). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *Гų*): 1.74 кв (4H, *J*=6.75, 2CH₂); 2.58 т (4H, *J*=7.54, 2CH₂); 3.40т (2H, *J*=5.95, 2CH₂); 3.60-3.90 уш.с. (2H, 2OH); 3.95 д (4H, *J*=3.17, 2SCH₂); 7.35-7.40 м (4H, аром); 7.52 - 7.60 м (6H, аром). Найдено, %: С 61.80; H 5.10; N 15.50; S 11.70. С₂₈H₂₈N₆O₂S₂. Вычислено, %: С 61.74; H 5.18; N 15.43; S 11.77.

3-ԹԻՈՊՐՈՊԻՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈԻՄՆԵՐԸ

Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և Ս. Ա. ԼԻՍՈՎՍԿԱՅԱ

3-Մերկապաո-4,5-երկաեղակալված-1,2,4-տրիազոլների ֆունկցիոնալացմամբ ստացվել են վերջիններիս Թիոպրոպինիլ ածանցյալները: Հաստատվել է, որ տերմինալային եռակի կապը ստացված բոլոր միացուԹյուններում՝ վարջով և ռեակցիոնունակուԹյամբ չի տարբերվում Հայտնի դեպքերից: Ծծումբ-ածխածին կապերը կայուն են բարձր ջերմաստիճաններում, ինչպես նաև կատալիզատորների և նուկլեոֆիլների ազդեցուԹյան նկատմամբ: Ապացուցվել է, որ օրդանական ազիդների Հետ Cu(1)-ի աղերով կատալիգվող 1,3-ցիկլոմիացման ռեակցիայի պայմաններում ստացվում են 1,2,3-տրիազոլոտրիազոլներ՝ Համակարգ, որը նկարագրված չէ գրականուԹյան մեջ: Հաստատվել է, որ 3-Թիոպրոպինիլ-1,2,4-տրիազոլները բարձր արդյունավետուԹյանք փոխարկվում են Համապատասխան ամինոմեԹիլ- և բիստրիազոլոածանցյալների՝ Համապատասխանաբար Մաննիիսի և Գլաղերի ռեակցիաների պայմաններում:

Սինթեզված միացությունների նախնական կենսաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ դրանք օժտված են հակասնկային ակտիվությամբ: Հաստատվել է, որ էտալոնային Candida albicans Y4, Asp. Fumigates և Rhizopusoryzae մանրէների չտամների վրա փորձարկումների ժամանակ բոլոր միացությունները ցուցաբերում են թույլ կամ չափավոր կենսաակտիվություն:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 3-THIOPROPYNYL-1,2,4-TRIAZOLES

T. V. GHOCHIKYAN¹, M. A. SAMVELYAN¹ and S. A. LISOVSKAYA²

 ¹Yerevan State University
 1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia E-mail: msamvelyan@ysu.am
 ² Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology E-mail: s_lisovskaya@mail.ru

Have been received thiopropynyl derivatives of 3,4-substituted-5-mercapto-1,2,4triazoles by the method of alkylation. It was established, that in the obtained compounds, the triple-bond do not difference by behavior and with reactive ability from known cases. Sulfur carbon bonds are stable even in high temperatures and catalysts, as well as nucleophilic influence. It was established that in the conditions of the 1,3cyclication reaction with organic azides, catalisezed by Cu (I) salt, are obtained, a new system-1,2,3-triazo-1,2,4-tiazoles, which are not described in the literature. At the same time was established, that thioprorynyl triazoles, with high yields transformated to corresponding amino methyl- and bis-triazole derivatives in the conditions of Mannich reaction and Glaser reaction. The biological investigation of synthesized compounds was shown, that there are endowed with anti fungal activity. It was established that all compounds exhibit weak or moderate bioactivity on the strains of Candida albicans Y4, Asp. fumigates and Rhizopusoryzae.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Saeed A., Qasim M., Hussain M. // J. of Het.Chem., 2015, v. 52(4), p. 1114.
- [2] Lee J., Hong M., Jung Y., Eun Jin Cho, Hakjune Rhee // Tetrahedron, 2012, v. 68(8), p 2045.
- [3] Borthakur S. K., Borthakur S., Goswami D., Boruah P., Kalita P.K. // J. of Het. Chem., 2016, v. 53(6), p. 2079.
- [4] Amer Anwar Amer, Amr Hassan Moustafa // Synlett, 2016, v.27(11), 1703.
- [5] Kattimani P.P., Kamble R.R., Dorababu A., Hunnur R.K., Kamble A.A., Devarajegowda H.C.// J. of Het. Chem., 2017, v. 54(4), p. 2258.
- [6] Medrasi H.Y., Al-Sheikh M., Sadek K.U., Mekheimer R.A. // J. of Het. Chem., 2016, v. 53(4), p. 1159.
- [7] Bakavoli M., Rahimizadeh M., Shiri A., Akbarzadeh M., Mousavi S.-H., Tayarani-Najaran Z., Atapour-Mashhad H., Nikpour M. // J. of Het. Chem., 2011, v.48(1), p. 183.
- [8] Bei Zhang, Yan-Hong Li, Yang Liu, Yu-RongChen, En-Shan Pan, Wen-Wei You, Pei-Liang Zhao // Eur.J. of Med.Chem., 2015, v. 103, p. 335.
- [9] Adile Ayati, Saeed Emami, Alireza Foroumadi // Eur.J. of Med.Chem., 2016, v. 109, p. 380.
- [10] Pandey S.K., Ahamd A., Pandey O.P., Khan N. // J. of Het. Chem., 2014, v. 51(5), p. 1233.
- [11] Sobhi M. Gomha, Amany M. G. Mohamed, Yasser H. Zaki, Mohamed M. Ewies, Shaaban A. Elroby // J. of Heter. Chem., 2018, v. 55(5), p. 1147.
- [12] Plech T., Kaproń B., Łuszczki J.J., Paneth A., Siwek A., Kołaczkowski M., Żołnierek M., Nowaκ G. // Eur. J. of Med. Chem., 2014, v. 86, p. 690.
- [13] Milen M., Földesi T., Dancsó A., Simig G., Volk B. // Synlett, 2015, v.26(17), p. 2418.
- [14] Murlykina M.V., Sakhno Y.I., Desenko S.M., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Sysoiev D.O., Kornet M.N., Schols D., Goeman J L., Eycken V.J., Eycken E.V., Chebanov V.A. // Eur. J. of Org.Chem., 2015, v. 20, p. 4481.
- [15] Aboeldahab M.A., Beshr A.M., Shoman M.E., Rabea S. M., Aly O.M. // Eur.J. of Med.Chem., 2018, v. 146, p. 79.
- [16] Wenbao Wang, Wei Wang, Guodong Yao, Qiang Ren, Di Wang, Zedan Wang, Peng Liu, Pinyi Gao, Yan Zhang, Shaojie Wang, Shaojiang Song // Eur. J.of Med.Chem., 2018, v. 151, p. 351.
- [17] Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Григорян С.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОрХ, 2017, т.53(6), с. 919.
- [18] Wujec M., Siwek A., Swatko-Ossor M., Mazur L., Rzaczynska Z. // Heter.Chem, 2008, v. 45(6), p. 1893.
- [19] Ya-Jun Jian, Yikang Wu // Org.Biomol.Chem., 2010, v.8, p. 811.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.853.5.07

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОМЕТИНОВ 1,3-ДИАЗА- И 1,3,5-ТРИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННЫЙ ХИНОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, М. В. ГАЛСТЯН, И. М. НАЗАРЯН, А. Г. АКОПЯН, Р. Г. ПАРОНИКЯН и С. П. ГАСПАРЯН

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

Поступило 26 VII 2018

Осуществлен синтез новых азометинов (оснований Шиффа), содержащих, с одной стороны, 1,3-диаза- или 1,3,5-триазаадамантановые, с другой – замещенные хинолиновые фрагменты. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений, среди которых выявлены соединения с выраженной антикоразоловой активностью.

Библ. ссылок 7.

Аминопроизводные адамантана (амантадин, глудонтин, мемантин и др.) широко применяются в медицинской практике [1]. Производные 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов отличаются от производных адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы и могут иметь аналогичную фармакологическую активность. Из аминопроизводных 1,3-диазаадамантана известен 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан, обладающий нейротропной активностью [2], а из триазаадамантанов – 7-амино-1,3,5-триазаадамантан, обладающий противовирусной активностью [3]. Известно также о бактериоцидной, антисептической, жаропонижающей активности производных хинолинов [4].

Синтез азометинов дает возможность получить гибридные молекулы, содержащие, с одной стороны, азаадамантановые, с другой – структурные фрагменты биологически активных препаратов, в частности, хинолина.

Целью настоящей работы являются синтез и изучение противосудорожной активности некоторых азометинов 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов, содержащих различные фрагменты замещенных хинолил-3альдегидов, ранее синтезированных нами по методике [5].

Азометины **3-18** получены конденсацией 6-амино-5,7-диметил-1,3диаза- или 7-амино-1,3,5-тразаадамантанов **1,2** с различными замещенными хинолил-3-альдегидами в кипящем сухом толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты по следующим схемам.



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹Н и ¹³С спектров.

Изучение противосудорожной активности соединений **3-18** проводилось на 120 белых мышах массой 18-24 г обоего пола (в каждой группе по 5 животных). Действие препаратов на судорожные проявления оценивали по предотвращению клонических судорог, вызываемых подкожным введением коразола (90 *мг/кг*) [6]. Центральный миорелаксантный эффект оценивали по проявлению миорелаксации и нарушению координации у мышей в тесте вращающегося стержня [6]. Препаратом сравнения служил диазепам в дозе 1 *мг/кг*. Используемые дозы соединений – 50 и 25 *мг/кг*. Изученные соединения и диазепам вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с твин-80 за 45 *мин* до начала тестирования. Определяли эффективные дозы (ЭД₅₀) по противосудорожному эффекту.

Анализ данных по противосудорожной активности показал, что все изучаемые соединения предупреждают коразоловые судороги у всех испытуемых животных от 20 до 40%. Наиболее выражен антикоразоловый эффект у соединений: 5,7-диметил-6-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (8), 5,7-диметил-6-(3'-(2'-хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (9), 7-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (16), 7-[3'-(2'-хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (18), где ЭД₅₀ составляет 40, 37.5, 41, 36 *мг*, соответственно, в то время как у исходного 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана составляет 30 *мг*. В изучаемых дозах у испытуемых соединений отсутствуют побочные эффекты миорелаксации и нарушение координации движений.

Установлено, что у наиболее активных соединений **8,9,16,18** во втором положении хинолинового кольца присутствует атом хлора.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ¹Н – на приборе Varian "Mercury-300" (300 $M\Gamma u$) в ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах бутанол–насыщ. NH₃ (A), пропанол–вода, 7:3 (Б). Температуры плавления определены на приборе "Boetius".

Общая методика получения 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаазометинов (3-18). К раствору 5 *ммолей* 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана и 7-амино-1,3,5-триазаадамантана [1,2] в 100 *мл* абсолютного толуола прибавляют 5 *ммолей* соответствующего хинолилальдегида, 0.002 *с п*толуолсульфокислоты и кипятят в колбе с водоотделительной насадкой до окончания реакции (около 14 *ч* контроль TCX). Если есть осадок, отфильтровывают, промывают абс. толуолом и перекристаллизовывают. При отсутствии осадка толуол удаляют, остаток перекристаллизовывают.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксохинолилметилимино)]-1,3-диазадамантан (3). Выход 2.68 г (71.7%), R_f 0.34 (А), т.пл. 259-260°С (гексан). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1618 (аром); 1640 (С=N); 1710 (С=О). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Γq : 0.42 с (6H, 2×CH₃); 2.68 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 2.81-2.98 м (5H, 2 NCH₂, CH-N=); 3.45 д (2H, J = 12.9, NCH₂); 3.82 с (2H, NCH₂N); 7.10-7.12 м (1H, H-аром); 7.31 дд (1H, J = 7.7, J = 1.4, H-аром); 7.41 дд (1H, J = 7.3, J = 1.6, H-аром); 7.61 д (1H, J = 7.8, H-аром); 8.38 с (1H, Hаром); 8.47 с (1H, N=CH); 11.98 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 71.4; H 7.10; N 16.60. С₂₀H₂₄N₄O. Вычислено, %: С 71.24; H 7.00; N 16.75.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (4). Выход 2.62 г (73.2%), R_f 0.39 (А), т.пл. 180-181°С (гексан). ИК-спектр, v, cM^{-1} : 1610 (аром); 1638 (С=N); 1714 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \psi$: 0.43 с (6H, 2×CH₃); 2.71 д (2H, J = 12.6, NCH₂); 2.82 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.15 д (1H, CH-N=); 3.22 с (2H, NCH₂); 3.45 д (2H, J = 12.9, NCH₂); 3.81 с (3H, OCH₃); 3.88 с (2H, NCH₂N); 7.08-7.16 м (2H, H-аром); 7.25 д (1H, J = 8.0, H-аром); 8.38 с (1H, H-аром); 8.51 с (1H, N=CH); 11.90 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.98; H 7.21; N 15.45. С₂₁H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 68.84; H 7.10; N 15.30.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (5). Выход 2.50 г (68.3%), R_f 0.37 (A), т.пл. 251-252°С (гексан). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1620 (аром); 1640 (C=N); 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., $\Gamma \psi$: 0.41 с (6H, 2×CH₃); 2.65 д (2H, J = 12.9); 2.82 д (4H, J = 12.8, 2× NCH₂); 2.92 с (1H, CH-N=); 3.42 д (2H, J = 12.9, NCH₂); 3.82 с (2H, NCH₂N); 3.88 с (3H, OCH₃); 6.68-6.80 м (2H, H-аром); 7.52 д (1H, J = 7.0, H-аром); 8.31 с (1H, H-аром); 8.48 с (1H, N=CH); 11.82 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 69.01; Н 7.25; N 15.42. С₂₁H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 68.84; Н 7.10; N 15.30.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (6). Выход 2.45 г (67.3%), R_f 0.4 (А), т.пл. 271-272°С (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1618 (аром); 1639 (С=N); 1710 (С=О). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., Γq : 0.42 с (6H, 2×CH₃); 2.35 с (3H, CH₃); 2.45 с (3H, CH₃); 2.63 д (2H, J = 12.2, NCH₂); 2.80-2.98 м (5H, 2CH₂N, 1H CH-N=); 3.45 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.82 с (2H, NCH₂N); 7.10 с (1H, H-аром); 7.32 с (1H, H-аром); 8.31 с (1H, H-аром); 8.50 с (1H, N=CH); 11.08 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 72.70; Н 7.81; N 15.25. С₂₂H₂₈N₄O. Вычислено, %: С 72.52; Н 7.69; N 15.38.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (7). Выход 2.7 г (76.27%), R_f 0.35 (А), т.пл. 209-210°С (гексан). ИК-спектр, v, cM^{-1} : 1620 (аром); 1640 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., Γu : 0.42 с (6H, 2×CH₃); 2.78 уш.д (2H, J = 12.9, NCH₂); 2.83 уш.д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.05 с (2H, NCH₂); 3.15 с (1H, CH-N=); 3.30 уш.д (2H, J = 118 12.8, NCH₂); 3.85 с (2H, NCH₂N); 7.57-7.63 м (1H, H-аром); 7.78 ддд (1H, *J* = 8.0, *J* = 7.0, *J* = 1.0, H-аром); 7.95-8.05 м (2H, H-аром); 8.65 с (1H, Hаром); 8.82 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 67.85; Н 6.62; N 15.61. С₂₀H₂₃ClN₄. Вычислено, %: С 67.75; Н 6.48; N 15.79.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (8). Выход 2.4 г (62.5%), R_f 0.38 (А), т.пл. 229-230°С (гексан). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1618 (аром); 1639 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \psi$: 0.45 с (6H, 2×CH₃); 2.73 дд (2H, J = 12.5, J = 5.4, NCH₂); 2.85 дд (2H, J = 12.5, J = 1.4, NCH₂); 2.96-3.10 м (5H, 2NCH₂, 1H, CH-N=); 3.85 с (2H, NCH₂N); 3.92 с (3H, OCH₃); 7.38-7.42 м (2H, Hаром); 7.83 д (1H, J = 5.9, H-аром); 8.64 с (1H, H-аром); 8.78 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 65.80; H 6.62; N 14.38. C₂₁H₂₅ClN₄O. Вычислено, %: С 65.58; H 6.50; N 14.56.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (9). Выход 2.5 г (65%), R_f 0.35 (А), т.пл. 183-184°С (гексан). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1620 (аром); 1641 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., Γu : 0.45 с (6H, 2×CH₃); 2.68 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 2.82 д (2H, J = 12.9, NCH₂); 2.96 с (1H, CH-N=); 3.01 с (2H, 2NCH₂); 3.31 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.82 с (2H, NCH₂N); 3.99 с (3H, OCH₃); 7.25 д (1H, J = 5.9, H-аром); 7.36 д (1H, J = 5.7, H-аром); 7.84 д (1H, J = 5.8, H-аром); 8.61 с (1H, H-аром); 8.76 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 65.70; Н 6.68; N 14.43. С₂₁H₂₅CIN₄O. Вычислено, %: С 65.53; Н 6.52; N 14.56.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (10). Выход 2.4 г (67.1%), R_f 0.31 (А), т.пл. 252-253°С (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1608 (аром); 1640 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \psi$: 0.43 с (6H, 2×CH₃); 2.41 с (3H, CH₃); 2.48 с (3H, CH₃); 2.66 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 2.81 д (2H, J = 12.9, NCH₂); 2.94 с (1H CH-N=); 3.05 с (2H, NCH₂); 3.40 д (2H, J = 12.8, NCH₂); 3.82 с (2H, NCH₂N); 7.10 с (1H, H-аром); 7.35 с (1H, H-аром); 8.30 с (1H, H-аром); 8.52 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 72.70; Н 7.81; N 15.25. С₂₂H₂₇N₄O. Вычислено, %: С 72.52; Н 7.69; N 15.38.

7-[3'-(2'-Оксо)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (**11**). Выход 2.0 г (64.7%), R_f 0.34 (А), т.пл. 266-267°С (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1620 (аром); 1650 (С=N); 1730 (С=О); 3150 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \mu$: 3.37 с (6H, 3NCH₂); 3.98 д (3H, J = 5.9), 4.36 д (3H, J = 5.8, 3× NCH₂N); 7.05-7.15 м (1H, H-аром); 7.30-7.45 м (2H, H-аром); 7.62 д (1H, J = 5.8, H-аром); 8.3 с (1H, H-аром); 8.42 с (1H, N=CH); 11.95 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.18; H 6.25; N 22.49. С₁₇H₁₉N₅O. Вычислено, %: С 66.01; H 6.14; N 22.65.

7-[3'-(2'-Оксо-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (12). Выход 2.1 г (62%), R_f 0.34 (А), т.пл. 189-190°С (гексантолуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1608 (аром); 1650 (C=N); 1740 (C=O); 3100 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., $\Gamma \mu$: 3.37 с (6H, 3×NCH₂); 3.80 с (3H), 3.98 д (3H, J = 5.8, 3 × NCH₂N); 4.38 д (3H, J = 12.8, OCH₃); 7.02-7.1 м (2H, H-аром); 7.23 д (1H, J = 5.9, H-аром); 8.38 с (1H, H-аром); 8.42 с (1H, N=CH); 11.89 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.57; H 6.30; N 20.50. С₁₉H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 63.70; H 6.19; N 20.64.

7-[3'-(2'-Оксо-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (13). Выход 2.3 г (68%), R_f 0.32 (А), т.пл. 240-242°С (гексантолуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1610 (аром); 1645 (С=N); 1740 (С=О); 3100 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., $\Gamma \psi$: 3.37 уш.с (6H, NCH₂); 3.82 с (3H), 3.98 д (3H, J = 5.9, NCH₂N); 4.38 д (3H, J = 12.8, OCH₃); 6.72 дд (2H, J = 5.9, J = 1.0, H-аром); 7.46 дд (1H, J = 5.8, J = 1.0, H-аром); 8.23 с (1H, H-аром); 8.41 с (1H, N=CH); 11.80 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.85; H 6.32; N 20.48. C₁₈H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 63.71; H 6.19; N 20.64.

7-[3'-(2'-Оксо-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (14). Выход 2.2 г (65.7%), R_f 0.32 (А), т.пл. 270-272°С (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1601 (аром); 1650 (С=N); 1730 (С=О); 3100 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \mu$: 2.31-2.42 м (6H, 2 ×CH₃); 3.28-3.45 м (6H, 3 × NCH₂); 4.03 уш.д (3H, J = 12.2) и 4.38 уш.д (3H, J =12.2, 3×NCH₂N); 7.09 с (1H), 7.25 с (1H), 8.25 с (1H, H-аром); 8.43 с (1H, N=CH); 11.05 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.80; Н 6.98; N 20.65. С₁₉H₂₃N₅O. Вычислено, %: С 67.65; Н 6.84; N 20.77.

7-[3'-(2'-Хлор)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (15). Выход 2.3 г (70.3%), R_f 0.3 (А), т.пл. 228-229°С (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1610 (аром); 1645 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., $\Gamma \psi$: 3.40 с (6H, 3NCH₂); 4.01 д (3H, J = 12.8, NCH₂N); 4.39 д (3H, J = 12.8, NCH₂N); 7.59-7.65 м (1H, H-аром); 7.77-7.86 м (1H, H-аром); 7.91-8.05 м (2H, H-аром); 8.60 с (1H, H-аром); 8.81 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 62.50; H 5.68; N 21.25. С₁₇H₁₈ClN₅. Вычислено, %: С 62.38; H 5.52; N 21.40.

7-[3'-(2'-Хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (16). Выход 2.4 г (70.2%), R_f 0.35 (А), т.пл. 249-250°С (гексантолуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1622 (аром); 1681 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., $\Gamma \psi$: 3.38 с (6H, 3×NCH₂); 3.92 с (3H, OCH₃); 4.02 уш.д (3H, *J* = 12.8) и 4.38 уш.д (3H, *J* = 12.8, NCH₂N); 7.38-7.40 м (2H, H-аром); 7.82 д (1H, *J* = 8.3, H-аром); 8.58 с (1H, H-аром); 8.76 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 63.50; H 7.80; N 20.38. С₁₈H₂₀ClN₅O. Вычислено, %: С 63.35; H 7.62; N 20.52.

7-[3'-(2'-Хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (17). Выход 2.2 г (64%), *R_f* 0.31 (А), т.пл. 231-232°С (гексантолуол, 2:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1617 (аром); 1682 (С=N). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц*: 3.40 с (6H, 3×NCH₂); 4.01 уш.д (6H, *J* = 12.8, 3 × NCH₂N); 4.39 уш.д (3H, *J* = 12.9, OCH₃); 7.18-7.21 м (1H, H-аром); 7.35 д (1H, Hаром); 7.82-7.91 м (1H, H-аром); 8.58 с (1H, H-аром); 8.75 с (1H, N=CH). 120 Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 38.9; 39.2; 39.5; 39.8; 40.1; 48.7; 55.1; 61.6; 72.9; 95.5; 106.0; 120.1; 121.6; 124.5; 129.3; 135.5; 149.4; 149.8; 153.2; 161.8. Найдено, %: С 63.40; Н 7.72; N 20.40. С₁₈H₂₀ClN₅O. Вычислено, %: С 63.25; Н 7.62; N 20.52.

7-[3'-(2'-Хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (18). Выход 2.4 г (67.5%), R_f 0.32 (А), т.пл. 218-219°С (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1616 (аром); 1681 (С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γu : 2.50 с (3H, CH₃); 2.68 с (3H, CH₃); 3.41 с (6H, 3×NCH₂); 4.03 уш.д (3H, J = 12.2) и 4.39 уш.д (3H, J = 12.3, 3×NCH₂N); 7.45 с (1H); 7.56 с (1H); 8.59 с (1H, H-аром); 8.65 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ¹³С δ , м.д.: 17.0; 20.9; 38.9; 39.2; 39.5; 39.8; 40.1; 48.9; 61.6; 72.9; 95.5; 124.8; 126.6; 133.3; 135.3; 135.4; 136.2; 145.5; 153.4. Найдено, %: С 64.20; H 6.30; N 19.57. С₁₉H₂₂ Cl N₅. Вычислено, %: С 64.13; H 6.18; N 19.69.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԽԻՆՈԼԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈԻՆԱԿՈՂ 1,3-ԴԻԱԶԱ-ԵՎ 1,3,5-ՏՐԻԱԶԱԱԴԱՄԱՆՏԱՆԱՅԻՆ ԱԶՈՄԵԹԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱՑՆՑՈԻՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈԻԹՅՈԻՆԸ

Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՏԱՐՈԻԹՅՈԻՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Ի. Մ. ՆԱՉԱՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՏԱԿՈԲՅԱՆ, Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Իրականացվել է նոր աղոմեԹինների (Շիֆֆի Հիմքեր) սինԹեղ։ Վերջիններս սինԹեղվել են 6-ամինո-1,3-դիաղա- և 7-ամինո-1,3,5-տրիաղաադամանտանների և տեղակալված խինոլին-3-ալդեՀիդների կոնդենսմամբ։ Ստացված միացուԹյունների Հակացնցումային ՀատկուԹյունների Հետաղոտումը ցույց է տվել, որ նրանք օժտված են միջինից բարձր Հակակորաղոլային ակտիվուԹյամբ։ Առավել բարձր ակտիվուԹյուն են ցուցաբերել խինոլինային օղակում քլորի ատոմ պարունակող միացուԹյունները:

SYNTHESIS AND ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF AZOMETHINES 1,3-DIAZA- AND 1,3,5-TRIAZAADAMANTANES CONTAINING THE SUBSTITUTED CHINOLINE FRAGMENT

K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN, I. M. NAZARYAN, A. G. HAKOBYAN, R. G. PARONIKYAN and S. P. GASPARYAN

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

Anticonvulsant activity of azomethines of 1,3-diaza and 1,3,5-triazaadamantanes containing various fragments of substituted quinolyl-3-aldehydes was synthesized and studied. Azomethines are obtained by condensation of 6-amino-5,7-dimethyl-1,3-diaza or 7-amino-1,3,5-trazaadamantanes with various substituted quinolyl-3-aldehydes.

The study of the anticonvulsant activity of synthesized compounds showed that all compounds studied prevent korazole convulsions in all test animals. The most

pronounced anticorazole effect of the compounds: 5,7-dimethyl-6-[3'-(2'-chloro-6'-methoxy)-quinolylmethylimino]-1,3-diazaadamanathan, 5,7-dimethyl-6-(3'-(2'-chloro-7'-methoxy)-quinolylmethylimino)-1,3-diazaadamanathane, 7-[3'-(2'-chloro-6'-methoxy) quinolylmethylimino]-1,3,5-triazaadamanatan, 7-[3'-(2'-chloro-6',8'-dimethyl)-quinolyl-methylimino]-1,3,5-triazaadamanatane, where ED_{50} is 40, 37.5, 41, 36 *mg*, respectively, while the starting 6-amino-5,7-dimethyl-1,3-diazaadamanatane is 30 *mg*. It has been established that compounds with a chlorine atom in the second position of the quinoline ring exhibit relatively high anticonvulsant activity.

ЛИТЕРАТУРА

- Спасов А.А., Хамедова Т.В., Бугаева Л.И., Марозова И.С. // Хим.-фарм ж., 2000, т. 34, №1, с. 57.
- [2] Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.фарм ж., 2007, т. 43, №11, с. 25.
- [3] Пат. США. 3301854; Chem. Abstr., 67, 2193h (1967).
- [4] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 422.
- [5] Devi J., Baruah B., Bhuyan P.J. // SYNLETT, 2006, 116, p. 2593.
- [6] *Vogal H.G., Vogal W.H.* // Drug Discovery and Evaluation pharmacological Assays, Springer, Berlin and New-York, 1997, p. 246.
- [7] Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. // Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНИТИ, 1991, т. 29, с. 126.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.652+547.856

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. И. МАРКОСЯН¹, К. К. АЙРАПЕТЯН¹, С. А. ГАБРИЕЛЯН¹, С. С. МАМЯН¹, В. З. ШИРИНЯН², Ф. Г. АРСЕНЯН¹, Дж. А. АВАКИМЯН¹ и Р. Е. МУРАДЯН¹

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 E-mail: ashot@markosyan.am
²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 119991 Москва, Ленинский просп., 47, Российская Федерация.

Поступило 5 XI 2018

Конденсация 1-амино-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрилов с хлорангидридами карбоновых кислот различного строения приводит к образованию соответствующих амидов, которые в присутствии хлористого водорода циклизуются в 2-замещённые 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны. Разработан метод синтеза этиловых эфиров 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он-2-карбоновых кислот, которые гидразинолизом переведены в 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразиды. Найдено, что 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он-2-карбоновые кислоты, в отличие от соответствующих эфиров и гидразидов, неустойчивы и подвергаются декарбоксилированию с образованием 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Некоторые из синтезированных соединений проявляют противоопухолевую и антибактериальную активность.

Табл. 1, библ. ссылок 18.

В последние годы значительно возрос интерес к химии бензо[h]хиназолинов [1-7], что обусловлено проявляемыми ими ценными свойствами [8-15]. Однако в настоящее время отсутствуют данные о синтезе и свойствах производных бензо[h]хиназолин-2-карбоновых кислот. Конденсацией 1-амино-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрилов (аминонитрилы 1, 2) [16,17] с 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлоридом и трихлорацетилхлоридом нами синтезированы соответствующие амиды **3-6**. Амиды **3** и **4** были циклизованы в 2-(2,2-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,5-диалкил-5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны **7**, **8**.

С целью синтеза 5,5-диалкил-2-трихлорметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов **11, 12**, гидролиз которых мог бы привести к получению соответствующих карбоновых кислот, амиды **5** и **6** подвергались циклизации, однако в результате реакции целевые трихлорметилпроизводные **11, 12** образовывались лишь с 10-15% выходами в смеси с исходными амидами, очистка от которых является трудоёмким процессом.

Показано, что при синтезе 2-замещённых 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов нет необходимости в чистом виде выделять соответствующие амидонитрилы. Реакцией аминонитрилов **1**, **2** с хлорангидридами замещённых бензойных кислот и последующей циклизацией промежуточных бензамидов синтезированы 2-арил-5,5диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны **9**, **10**.



1, **3**, **5**, **7**, **9**, **11**. R=CH₃; **2**, **4**, **6**, **8**, **10**, **12**. R=C₂H₅; **9**. R'=*o*-CH₃; **10**. R'=*n*-Br.

2-[(2-Циано-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино]-2-оксоацетаты **13**, **14**, полученные в результате взаимодействия аминонитрилов с этил-3-хлор-3-оксопропанатом, без дополнительной очистки были циклизованы в эфиры бензо[h]хиназолин-2-карбоновых кислот. **15**, **16**. Последние гидразинолизом переведены в 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразиды **17**, **18**. Для синтеза соответствующих карбоновых кислот эфиры **15** и **16** подвергнуты щелочному гидролизу. Однако после подкисления реакционной смеси, вместо ожидаемых 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбоновых кислот **19**, **20**, были выделены продукты их декарбоксилирования – 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-124 4(3H)-оны **21, 22**. В отличие от тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбоновых кислот **19, 20** соответствующие эфиры **15, 16** и гидразиды **17, 18** являются стабильными соединениями.



13, 15, 17, 19, 21. R=CH₃; 14, 16, 18, 20, 22. R=C₂H₅

Изучение противоопухолевой активности на модели саркомы 180 [18] показало, что лишь соединение **22** в дозе 140 *мг/кг* угнетает рост опухоли на 41%.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены по методу "диффузия в агаре" при бактериальной нагрузке 20 *млн* микробных тел на 1 *мл* среды. Выявлено, что соединения **4**, **5**, **9**, **15**, **17**, **18** не обладают антибактериальным действием.

Таблица

№ соединения	Staph. Aureus 209p,	Staph. Aureus 1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
1	15	15	12	12
3	13	10	10	15
6	12	10	10	10
7	12	10	10	10
8	10	10	12	0
10	10	10	10	14
16	10	12	10	10
22	10	10	11	0
фуразолидон	25	24	24	23

Антибактериальная активность синтезированных соединений

Остальные соединения проявляют слабую или умеренную активность в отношении использованных тест-объектов, заметно уступая действию контрольного препарата фуразолидона (таблица).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹Н и ¹³С – на приборе Varian "Mercury-300" с частотой соответственно 300.8 и 75.46 *МГц*, внутренний стандарт – ТМС или ГМДС, растворитель – DMSO/CCl₄ – 1/3. ТСХ проведена на пластинках "Silufol^R", проявитель – пары йода.

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (3). Смесь 5.94 г (0.03 моля) 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила и 5.3 г (0.03 моля) 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонилхлорида в 50 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 8 г (78%) соединения 3, т. пл. 220-221°С. Rf 0.45 (бензолэтанол, 10:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1080 (С-О-С); 1612 (С=С аром); 1668 (C=O); 2200 (C≡N); 3265 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.21 с (6Н, C3-(CH₃)₂), 1.22 с (3H, C2'-(CH₃)_a), 1.24 с (3H, C2'-(CH₃)_b), 1.48-1.79 м (4H, СЗ'Н₂, С5'H₂), 2.76-2.92 м (1H, C4'H), 2.82 с (2H, C4H₂), 3.57-3.75 м (2H, С6' H₂), 7.13-7.32 м (4H_{аром}), 9.57 уш.с. (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.47 (С2'-(СН₃)_a), 26.05 (С3-(СН₃)₂), 28.10 (С5'), 31.14 (С2'-(СН₃)_b), 32.32 (C3), 37.51 (C4'), 38.43 (C3'), 41.62 (C4), 59.60 (C6'), 70.16 (C2'), 114.03 (C2), 115.55 (C=N), 124.30 (CH_{аром.}), 126.11 (CH_{аром.}), 127.77 (CH_{а-} _{пом}), 129.07 (С8_a), 129.52 (СН_{аром.}), 134.87 (С4_a), 143.59 (С1), 172.89 (C=O). Найдено, %: С 74.59; Н 7.68; N 8.18. С₂₁Н₂₆N₂O₂. Вычислено, %: C 74.52; H 7.74; N 8.28.

N-(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (4). Аналогично из 6.4 г 1-амино-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-2-карбонит-(0.03 моля) рила и 5.8 г (0.033 моля) 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонилхлорида в 50 мл абс. бензола получают 6.3 г (59%) соединения 4, т. пл. 203-204°С. Rf 0.53 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1087 (С-О-С); 1615 (С=С аром); 1667 (С=О); 2203 (С=N); 3239 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д., Ги: 0.93 т (3H, C3-CH₂-CH₃, J=7.42), 1.21 с (3H, С2'-(СН₃)_a), 1.23 с (3H, C3-CH₃), 1.24 с (3H, C2'-(СН₃)_b), 1.35-1.80 м (6H, СЗ-<u>СН</u>₂-СН₃, СЗ'Н₂, С5'Н₂) 2.75-2.90 м (1H, С4'H), 2.82 с (2H, С4H₂), 3.57-3.75 м (2H, C6' H₂), 7.12-7.31 м (4H_{аром}), 9.57 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 8.29 (С3-СН₂-СН₃), 21.45 (С2'-(СН₃)_a), 23.96 $(C5-CH_3), 28.12 (C5'), 30.94 (C3-CH_2-CH_3), 31.14 (C2'-(CH_3)_b), 35.41$ (C4'), 37.53 (C3), 38.39 (C4), 39.01 (C3'), 59.59 (C6'), 70.16 (C2'), 113.43 (C2), 116.00 (C=N), 124.28 (CH_{apon}), 126.02 (CH_{apon}), 127.69 (CH_{apon}), 129.19 (C8_a), 129.51 (CH_{аром.}), 135.00 (C4_a), 143.99 (C1), 172.81 (C=O). Найдено, %: С 74.89; Н 8.08; N 8.12. С₂₂Н₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.97; Н 8.01; N 7.95.

2,2,2-Трихлор-*N***-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид (5).** Смесь 3.96 г (0.02 *моля*) аминонитрила **1**, 3.64 г (0.02 *моля*) трихлорацетилхлорида в 40 *мл* абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 4.5 г (65%) соединения **5**, т. пл. 244-246°С. R_f 0.38 (бензол-гексан, 7:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1600, 1617 (C=C аром); 1702 (C=O); 2206 (C=N); 3264 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.26 с (6H, C3-(CH₃)₂), 2.88 с (2H, C4H₂), 7.20-7.39 м (4H_{аром.}), 10.78 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 25.81 (C3-(<u>CH₃)₂</u>), 32.84 (C3), 41.30 (C4), 92.31 (CCl₃), 114.62 (C2), 117.25 (C=N), 123.68 (CH_а_{ом.}), 126.48 (CH_{аром.}), 128.02 (CH_{аром.}), 128.50 (C8_a), 130.10 (CH_{аром.}), 134.86 (C4_a), 142.34 (C1), 159.78 (C=O). Найдено, %: С 52.49 ; H 3.74 ; N 8.19. C₁₅H₁₃C₁₃N₂O. Вычислено, %: C 52.43; H 3.81; N 8.15.

2,2,2-Трихлор-N-(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид (6). Аналогично из 4.3 г (0.02 моля) аминонитрила **2** и 3.64 г (0.02 моля) трихлорацетилхлорида в 30 мл абс. бензола получают 5.5 г (76%) соединения **6**, т. пл. 215-216°С. R_f 0.31 (бензол-гексан, 5:2). ИК-спектр, *v*, *см*⁻*1*:1615 (C=C аром); 1711 (C=O); 2208 (C=N); 3301(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *Г* μ : 0.95 т (3H, C3-CH₂-CH₃, J=7.47), 1.28 с (3H, C3-CH₃), 1.42-1.71 м (2H, C3-<u>CH₂-CH₃)</u> 2.85 д (1H, C4H_a, J=15.95), 2.92 д (1H, C4H_b, J=15.95), 7.18-7.36 м (4H_{аром.}), 10.77 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 8.27 (C3-CH₂-CH₃), 23.91 (C5-<u>CH₃</u>), 30.97 (C3-<u>CH₂-CH₃), 35.97 (C3), 38.74 (C4), 92.37 (CCl₃), 115.02 (C2), 116.52 (C=N), 123.71 (CH_{аром.}), 126.38 (CH_{аром.}), 127.91 (CH_{аром.}), 128.61 (C8_a), 130.06 (CH_{аром.}), 134.99 (C4_a), 142.85 (C1), 159.73 (C=O). Найдено, %: C 53.68; H 4.29; N 7.91. C₁₆H₁₅Cl₃N₂O. Вычислено, %: C 53.73; H 4.23; N 7.83.</u>

2-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,5-диметил-3,4,5,6тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3Н)-он (7). Через раствор 6.3 *г* (0.0186 *моля*) соединения **3** в 40 *мл* абс. этанола при перемешивании и нагревании до 70°С пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 *ч*, охлаждают и добавляют 30 *мл* воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 6 *г* (95%) соединения **7**, т. пл. >250 °С. R_f 0.65 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, *v*, *см*⁻¹:1080 (С-О-С); 1585, 1600 (С=С аром); 1644 (С=О); 3100-3300(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.20 с (3H, C2'-(<u>СН</u>₃)_{*a*}), 1.24 с (3H, C2'-(<u>СН</u>₃)_{*b*}), 1.34 с (6H, C5-(CH₃)₂), 1.62-1.98 м (4H, C3'H₂, C5'H₂), 2.72 с (2H, C6H₂), 2.88-3.01 м (1H, C4'H), 3.60-3.78 м (2H, C6' H₂), 7.07-7.14 м (1H_{аром}), 7.19-7.30 м (2H_{аром}), 8.06-8.13 м (1H_а-_{ром.}), 12.06 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.32 (C2'-(<u>СН</u>₃)_{*a*}), 25.54 (C5-(<u>СН</u>₃)₂), 29.06 (C5'), 31.15 (C2'-(<u>СН</u>₃)_{*b*}), 32.75 (C5), 35.95 (C4'), 39.98 (С3'), 44.17 (С6), 59.86 (С6'), 70.40 (С2'), 123.40 (С10_a), 125.37 (СН_{аром.}), 125.86 (СН_{аром.}), 127.06 (СН_{аром.}), 129.27 (СН_{аром.}), 132.20 (С6_a), 136.06 (С4_a), 153.08 (С10_b), 161.20 (С2), 162.05 (С4). Найдено, %: С 74.43; Н 7.69; N 8.21. С₂₁Н₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 74.52; Н 7.74; N 8.28.

2-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-этил-5-метил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (8). Аналогично из 4.3 г (0.012 моля) **4** в 40 мл абс. этанола получают 3.8 г (89%) соединения **8**, т. пл. 225-226°С. R_f 0.77 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1080 (С-О-С); 1583, 1606 (С=С аром); 1636 (С=О); 3100-3250(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Ги: 0.80 т (3H, C5-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.45), 1.21 с (3H, C2'-(<u>CH</u>₃)_a), 1.24 с (3H, C2'-(<u>CH</u>₃)_b), 1.32 с (3H, C5-CH₃), 1.40-2.10 м (6H, С5-<u>СН</u>₂-СН₃, С3'H₂, С5'H₂) 2.58 д (1H, С6H_a, J=15.77), 2.88-3.01 м (1H, С4'Н), 2.90 д (1Н, С6Н_b, J=15.77), 3.60-3.78 м (2Н, С6' Н₂), 7.06-7.13 м (1H_{аром.}), 7.18-7.29 м (2H_{аром.}), 8.05-8.14 м (1H_{аром.}), 12.05 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 9.07 (С5-СН₂-<u>СН₃)</u>, 21.33 (С2'-(<u>СН₃)</u>_a), 24.10 $(C5-CH_3)$, 28.99 (C5'), 30.09 (C5-CH₂-CH₃), 31.17 (C2'-(CH₃)_b), 36.01 (C4'), 36.26 (C5), 39.86 (C6), 40.07 (C3'), 59.88 (C6'), 70.42 (C2'), 122.53 (С10_а), 125.43 (СН_{аром.}), 125.77 (СН_{аром.}), 127.01 (СН_{аром.}), 129.37 (СН_{а-} $_{\text{DOM}}$), 132.23 (C6_a), 136.36 (C4_a), 154.02 (C10_b), 161.21 (C2), 162.34 (C4). Найдено, %: С 74.89; Н 8.09; N 7.88. С₂₂Н₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.97; H 8.01; N 7.95.

5,5-Диметил-2-(*о*-толил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-**4(3Н)-он (9).** Смесь 5.94 г (0.03 моля) аминонитрила 1 и 4.63 г (0.03 моля) хлорангидрида о-метилбензойной кислоты в 30 мл абс. толуола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После удаления растворителя остаток растворяют в 50 мл абс. этанола, при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и к ней добавляют 70 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4.1 г (82%) соединения 9, т. пл. 247-249°С. R_f 0.55 (толуол-гексан, 5:3). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1580, 1600 (С=С аром); 1624 (С=О); 3100-3300 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.41 с (6Н, С5-(СН₃)₂), 2.57 с (3Н, С2'-СН₃), 2.80 с (2Н, С6Н₂), 7.12-7.41 м (6Н_{аром}), 7.50-7.56 м (1Н_{аром}), 8.06-8.11 м (1Н_{аром}), 12.27 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 20.18 (С2'-<u>СН</u>₃), 25.53 (С5-(СН₃)₂), 32.90 (С5), 44.18 (С6), 123.78 (С10_a), 125.01 (СН_{аром}), 125.25 (CH_{apom}), 125.94 (CH_{apom}), 127.17 (CH_{apom}), 128.90 (CH_{apom}), 129.20 (СН_{аром.}), 129.31 (СН_{аром.}), 130.29 (СН_{аром.}), 132.20 (Сб_а), 133.23 (C1'), 136.13 (C2'), 136.30 $(C4_a)$, 152.84 $(C10_b)$, 156.02 (C2), 161.84 (C4). Найдено, %: С 79.78; Н 6.28; N 8.78. С₂₁Н₂₀N₂O. Вычислено, %: С 79.72; H 6.37; N 8.85.

2-(4-Бромфенил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (10). Аналогично из 5.94 г (0.03 моля) аминонитрила 1 и 6.585 г (0.03 моля) хлорангидрида *n*-бромбензойной кислоты получают 3.6 г (31%) соединения **10**, т. пл. >250°С. R_f 0.52 (бензол-этанол, 4:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1580, 1590 (С=С аром); 1639 (С=О); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Г*ų*: 1.40 с (6Н, С5-(СН₃)₂), 2.79 с (2Н, С6Н₂), 7.11-7.20 м (1Н_{аром}), 7.24-7.35 м (2Н_{аром}), 7.62 д (2Н, С3'Н, С5'Н, J=8.54), 8.18-8.25 м (1Н_{аром}), 8.22 д (2Н, С2'Н, С6'Н, J=8.54), 12.47 уш.с. (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.48 (С5-(<u>СН₃</u>)₂), 32.92 (С5), 43.99 (С6), 124.94 (С10_a), 125.19 (СН_{аром}), 126.07 (СН_{аром}), 127.34 (СН_{аром}), 129.12 (С2', С6'), 129.60 (СН_{аром}), 131.06 (С3', С5'), 131.95 (С6_a), 134.98 (С4'), 135.30 (С1'), 136.20 (С4_a), 150.84 (С10_b), 154.43 (С2), 159.76 (С4). Найдено, %: С 63.09; Н 4.41; N 7.42. С₂₀Н₁₇BrN₂O. Вычислено, %: С 63.00; Н 4.49 ; N 7.35.

Этил 2-((2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино)-2-оксоацетат (13). Смесь 7.92 г (0.04 моля) аминонитрила 1 и 5.4 г (0.04 моля) монохлорангидрида моноэтилового эфира щавелевой кислоты в 50 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После удаления растворителя остаток сушат при пониженном давлении (10-15 мм рт ст), при 60°С в течение 15 мин. Получают 11.7 г некристаллизующейся густой массы, которую растворяют в 150 мл абс. этанола и без дополнительной очистки используют для получения соединения 15.

Этил 2-[(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил) амино]-2-оксоацетат (14). Аналогично из 8.48 г (0.04 моля) аминонитрила 2 и 5.4 г (0.04 моля) монохлорангидрида моноэтилового эфира щавелевой кислоты получают 11.9 г неочищенного продукта 14 (чистота по ЯМР ¹Н– 95%), который используют для получения соединения 16 без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h] хиназолин-2-карбоновой кислоты (15). Через раствор 11.7 г (0.039 моля) неочищенного соединения 13 в 150 мл абс. этанола пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Температуру реакционной смеси повышают до 60-65°С и продолжают пропускание сухого хлористого водорода еще 15 мин при этой температуре. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем добавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, 70% этанолом и сушат на воздухе. Выход 9.3 г (79%) соединения 15, т. пл. >250°С. R_f 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИКспектр, v, *см*⁻¹: 1580, 1605 (С=С аром); 1642 (С=О амид); 1740 (С=О сл. эфир); 3150-3250(NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д., Гц: 1.37 с (6Н, С5-(CH₃)₂), 1.44 т (3H, O-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.08), 2.78 с (2H, C6H₂), 4.41 к (2H, O-<u>СН</u>₂-СН₃, J=7.08), 7.08-7.18 м (1Н_{аром}), 7.25-7.37 м (2Н_{аром}), 8.11-8.16 м (1H_{аром.}), 12.46 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.62 (О-CH₂-<u>CH₃</u>), 25.21 (C5-(<u>CH₃</u>)₂), 33.25 (C5), 43.78 (C6), 61.68 (O-<u>CH₂-CH₃</u>), 125.44 (СНаром.), 126.13 (СНаром.), 127.22 (СНаром.), 128.30 (С10а), 129.79

(CH_{аром.}), 131.30 (C6_a), 135.90 (C4_a), 146.19 (C2), 153.05 (C10_b), 159.68 (C4), 161.20 ((<u>C=O)</u>-O-CH₂-CH₃). Найдено, %: С 68.38; Н 6.15; N 9.29. С₁₇Н₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.39.

Этиловый эфир 5-этил-5-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты (16). Аналогично из 11.9 г (0.38 моля) неочищенного соединения 14 в 150 мл абс. этанола получают 9.9 г (83%) соединения 16, т. пл. 210-211°С. Rf 0.63 (толуол-гексан, 7:2). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1580, 1610 (С=С аром); 1643 (С=О амид); 1739 (С=О сл. эфир); 3100-3250(NH). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д., Ги: 0.81 т (3H, C5-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.40), 1.36 с (3H, C5-CH₃), 1.44 т (3H, O-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.06), 1.55 дк (1H, C5-<u>CH</u>_a-CH₃, J=7.40, 13.55), 2.05 дк (1H, C5-<u>CH</u>_b-СН₃, J=7.40, 13.55), 2.63 д (1Н, С6Н_a, J=15.75), 2.96д (1Н, С6Н_b, J=15.75), 4.41 к (2H, O-<u>CH</u>₂-CH₃, J=7.06), 7.10-7.17 м (1H_{аром.}), 7.23-7.35 м (2H_{аром.}), 8.12-8.18 м (1H_{аром.}), 12.39 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 8.96 (C5-CH₂-<u>CH₃</u>), 13.64 (O-CH₂-<u>CH₃</u>), 23.82 (C5-<u>CH₃</u>), 29.88 (C5-CH₂-CH₃), 36.83 (C5), 39.73 (C6), 61.69 (O-CH₂-CH₃), 125.51 (CH_a-_{ром.}), 126.03 (СН_{аром.}), 127.14 (СН_{аром.}), 127.56 (С10_а), 129. 83 (СН_{аром.}), 131.36 (C6_a), 136.17 (C4_a), 146.18 (C2), 153.90 (C10_b), 159.67 (C4), 161.33 ((<u>C=O)</u>-O-CH₂-CH₃). Найдено, %: С 69.13; Н 6.55; N 8.92. С₁₈H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.45; N 8.97.

5,5-Диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразид (17). Смесь 2.98 г (0.01 моля) **15** и 3 мл гидразингидрата в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 40 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, затем водным этанолом (1:2) и сушат на воздухе. Выход 2.5 г (87%), т. пл. >250°С. R_f 0,32 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1580, 1600 (C=C аром); 1653 (C=O); 3150-330(NH, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹H δ , м.д.: 1.36 с (6H, *C5*-(CH₃)₂), 2.76 с (2H, C6H₂), 5.00-9.00 ш.с. (3H, NH-NH₂), 7.10-7.17 м (1H_{аром.}), 7.23-7.35 м (2H_{аром.}), 8.36-8.41 м (1H_{аром.}), 9.60-10.60 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 25.26 (C5-(<u>CH₃</u>)₂), 33.19 (C5), 43.93 (C6), 126.07 (CH_{аром.}), 126.21 (CH_{аром.}), 127.03 (CH_{аром.}), 127.75 (С10_{*a*}), 129.67 (CH_{аром.}), 131.32 (C6_{*a*}), 135.90 (C4_{*a*}), 146.77 (C2), 152.20 (С10_{*b*}), 157.18 (C4), 160.22 ((<u>C=O)</u>-NH-NH₂). Найдено, %: C 63.28; H 5.71; N 19.78. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: C 63.37; H 5.67; N 19.71.

5-Этил-5-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2карбогидразид (18). Аналогично из 3.1 г (0.01 моля) **16** и 2 мл гидразингидрата получают 2.2 г (73%) соединения **18**, т. пл. >250°С. R_f 0.77 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1577, 1602 (С=С аром); 1640 (С=О); 3364 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц*: 0.80 т (3H, C5-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.42), 1.34 с (3H, C5-CH₃), 1.53 дк (1H, C5-<u>CH_a</u>-CH₃, J=7.42, 13.57), 2.05 дк (1H, C5-<u>CH_b</u>-CH₃, J=7.42, 13.57), 2.62 д (1H, C6H_a, J=15.79), 2.95д (1H, C6H_b, J=15.79), 5.00-9.00 ш.с. (3H, NH-NH₂), 7.08-7.16 м (1H_aром.), 7.21-7.35 м (2H_{аром.}), 8.34-8.42 м (1H_{аром.}), 9.60-10.60 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 8.99 (С5-СН₂-<u>СН₃</u>), 23.88 (С5-<u>СН₃</u>), 29.88 (С5-<u>СН₂</u>-СН₃), 36.73 (С5), 39.83 (С6), 125.97 (СН_{аром.}), 126.24 (СН_{аром.}), 126.97 (СН_{аром.}), 126.97 (С10_a), 129.74 (СН_{аром.}), 131.34 (С6_a), 136.18 (С4_a), 146.81 (С2), 153.07 (С10_b), 157.17 (С4), 160.39 ((<u>С=О)</u>-NH-NH₂). Найдено, %: С 64.33; Н 6.16; N 18.70. С₁₆Н₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С: 64.41; Н 6.08; N 18.78.

5,5-Диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (21). Смесь 2.98 г (0.01 моля) **15**, 1.7 г (0.03 моля) КОН, 10 мл воды и 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь. На следующий день реакционную смесь подкисляют 10% соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 1.7 г (75%) соединения **21**, т. пл. >250°С. R_f 0.48 (этилацетат-нонан, 3:1). ИК-спектр, v, cm^{-1} : 1582 (C=C аром); 1635 (C=N); 1700 (C=O); 3089 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.34 с (6H, C5-(CH₃)₂), 2.74 с (2H, C6H₂), 7.09-7.19 м (1H_{аром.}), 7.20-7.31 м (2H_{аром.}), 7.93 с (1H, C2H), 8.01-8.08 м (1H_{аром.}), 12.13 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 25.38 (C5-(<u>CH₃</u>)₂), 32.94 (C5), 44.06 (C6), 125.23 (CH_{аром.}), 125.93 (CH_{аром.}), 126.39 (C10_a), 127.11 (CH_{аром.}), 129.31 (CH_{аром.}), 131.91 (C6_a), 135.95 (C4_a), 146.51 (C2), 153.07 (C10_b), 160.44 (C4). Найдено, %: C 74.39; H 6.29; N 12.30. С₁₄H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 74.31; H 6.24; N 12.38.

5-Этил-5-метил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (22). Аналогично из 6.24 г (0.02 моля) **16,** 2.24 г (0.04 моля) КОН, 20 мл воды и 40 мл этанола получают 4.7 г (97%) соединения **22**, т. пл. >250°С. R_f 0.55 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, v, см⁻¹: 1583 (С=С аром); 1635 (С=О); 3100-3300 (NH): Спектр ЯМР ¹Н , δ, м.д., Гц: 0.79 т (3H, C5-CH₂-<u>CH₃</u>, J=7.45), 1.33 с (3H, C5-CH₃), 1.52 дк (1H, C5-<u>CH_a</u>-CH₃ , J=7.45, 13.50), 2.02 дк (1H, C5-<u>CH_b</u>-CH₃, J=7.45, 13.50), 2.02 дк (1H, C5-<u>CH_b</u>-CH₃, J=7.45, 13.50), 2.59 д (1H, C6H_a, J=15.72), 2.91д (1H, C6H_b, J=15.72), 7.06-7.16 м (1H_{аром.}), 7.18-7.33 м (2H_{аром.}), 7.94 с (1H, C2H), 8.02-8.07 м (1H_{аром.}), 12.13 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 9.04 (C5-CH₂-<u>CH₃</u>), 24.01 (C5-<u>CH₃</u>), 30.00 (C5-<u>CH₂-CH₃), 36.47 (C5), 39.98 (C6), 125.30 (CH_{аром.}), 125.56 (C10_a), 125.85 (CH_{аром.}), 127.06 (CH_{аром.}), 129.38 (CH_{аром.}), 131.97 (C6_a), 136.25 (C4_a), 146.58 (C2), 153.95 (C10_b), 160.64 (C4). Найдено, %: С 74.91; H 6.79; N 11.58. C₁₅H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 74.97; H 6.71; N 11.66.</u>

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА (грант 18RF-083) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-53-05019) в рамках совместных научных программ.

ՔԵՆԶՈ[հ]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-2-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՎԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԸ

Ա. Ի.ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ৲ԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. ৲. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ, Վ. Ջ. ՇԻՐԻՆՅԱՆ, Ֆ. ৲. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Ջ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈԻՐԱԴՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիալկիլ-3,4-դի Հիդրոնավ Թալին-2-կարբոնիտրիլների կոնդենսումը տարբեր կառուցված քի քլորան Հիդրիդների Հետ բերել է Համապատասիան ամիդների առաջացմանը: Քլորաջրածնի ներկայու Թյամբ վերջիններիս ցիկլացմամբ սին Թեզվել են 2-տեղակալված 5,5-դիալկիլ-5,6-դի Հիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոններ: Մշակվել է էԹիլ 5,5-դիալկիլ-5,6-դի Հիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոնների սին Թեզի եղանակ, որոնք Հիդրազինոլիզով փոխարկվել են 5,5-դիալկիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրա Հիդրոբենզո[h]խինազոլին-2-կարբո Հիդրազիդների: Ցույց է տրվել, որ Համապատասխան կարբոնաԹԹուները են Թարկվում են դեկարբօքսիլացման՝ առաջացնելով 5,5-դիալկիլ-5,6-դի-Հիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոններ: Ի տարբերություն բենզո[h]խինազոլին-2-կարբոնաԹԹուների, Համապատասխան էսԹերները և Հիդրազիդները Հանդիսանում են կայուն միացուԹյուններ: Սին Թեզված միացուԹյուններից մի քանիսը ցուցաբերում են Հակաուռուդքային և Հակաբակտերիալ ՀատկուԹյուններ:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF BENZO[h]QUINAZOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

A. I. MARKOSYAN¹, K. K. HAYRAPETYAN¹, S. H. GABRIELYAN¹, S. S. MAMYAN¹, V. Z. SHIRINIAN², F. H. ARSENYAN¹, J. A. AVAKIMYAN¹ and R. E. MURADYAN¹

¹ The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: ashot@markosyan.am
²N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, RAS
47, Leninsky Prosp., Moscow, 119991, Russian Federation

Condensation of 1-amino-3,3-dialkyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitriles with different carboxylic acid chlorides leads to the formation of the corresponding amides, which in the presence of hydrogen chloride cyclize to 2-substituted 5,5-dialkyl-3,4,5,6tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. A method for the synthesis of ethyl esters of 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one-2-carboxylic acids has been developed. The obtained esters have been converted to 5,5-dialkyl-4-oxo-3,4,5,6tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-carbohydrazides by hydrazinolysis. It has been found that 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one-2-carboxylic acids, unlike the corresponding esters and hydrazides, are unstable and undergo decarboxylation to form 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. The study of antitumor activity on the model of Sarcoma 180 showed that 5-ethyl-5methyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one at a dose of 140 mg/kg inhibited tumor growth by 41%. The antibacterial properties of the synthesized compounds have been studied based on the method of "diffusion in agar" at a bacterial load of 20 mln microbial bodies per 1 ml of medium. It is found out that the majority of the compounds show weak or moderate activity in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sharma A., Gupta Sh., Kapoor K.K., Sharma R L. // J. Chem. Pharm. Res., 2014, v. 6, №8, p. 59.
- [2] Shafi S.S., Kumar S.S. // J. Chem. Tech. Research (USA), 2015, v. 8, №1, p. 164.
- [3] Nowak M., Malinowski Z., Fornal E., Jóźwiak A., Parfieniuk E., Gajek G., Kontek R. // Tetrahedron, 2015, v. 71, №50, p. 9463.
- [4] Sakram B., Sonyanaik B., Ashok K., Rambabu S., Johnmiya S.K. // Res. Chem. Intermed., 2016, v. 42, №3, p. 1699.
- [5] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // ARKIVOC, 2016, (iv) p. 204.
- [6] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. // Res. Chem. Intermed., 2016, v.42, №4, p. 3863.
- [7] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. // Tetrahedron, 2016, v. 72, №33, p. 5037.
- [8] US patent 8383638 B2, 2013. // Kuduk S.D., Beshore D.C., DiMarco Ch.Ng., Greshock T.J.
- [9] Wu L., Zhang Ch., Li W. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, №17, p. 5002.
- [10] Maurya H. K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K.K, Neg A. S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, №21, p. 5844.
- [11] Pathak V., Maurya H.K., Sharma S., Srivastava K.K., Gupta A. // Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, №13, p. 2892.
- [12] Gali R., Banothu J., Porika M., Velpula R., Hnamte S., Bavantula R., Abbagani S., Busi S. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, №17, p. 4239.
- [13] Kantin G.P., Krasavin M. // Chem. Heterocycl. Comp., 2016, v. 52, №11, p. 918.
- [14] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. // RSC Advances, 2016, v. 22, №6, p.18607.
- [15] 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.
- [16] Markosyan A. I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. // Elect. J. Nat. Sci. NAS RA, 2016, v. 27, №2, p. 3.
- [17] Markosyan A.I., Dilanyan S.V. // Elect. J. Nat. Sci. NAS RA, 2006, v.7, №2, p. 15.
- [18] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.

՝ ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ՝ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.841 + 547.814.1

СИНТЕЗ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРИЛАЛКИЛАМИНОВ

С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРГСЯН, А. А. АГЕКЯН, С. А. АРУТЮНЯН и Г. В. ГАСПАРЯН

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

Поступило 7 XI 2018

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина и 1-изохроманилметиламина с хлорангидридами арилциклопентан- и арилтетрагидропиранкарбоновых кислот синтезированы новые амиды. Исследована реакция восстановления последних алюмогидридом лития. В результате получены аминопроизводные, переведенные в соответствующие оксалаты. Изучены антигипоксические свойства синтезированных веществ.

Библ. ссылок 14.

Исследования по выявлению новых биологически активных веществ среди производных 1,4-бензодиоксана и изохромана являются весьма результативными, о чем свидетельствует большое число препаратов этого ряда, широко используемых в медицинской практике [1-5]. В частности, амиды указанных гетероциклов, содержащие алкильные, арилалкильные, гетерильные, гетерилалкильные, аминоалкильные и аминоалканольные фрагменты, наряду с выраженной блокирующей активностью в отношении симпато-адреналовой системы, оказывают также действие на центральную нервную систему, проявляют антиаритмические и антигипоксические свойства [6,7].

В настоящей работе представлен синтез новых амидов и соответствующих им аминов ряда 1,4-бензодиоксана и изохромана, в которых присутствуют арилциклопентильный и арилтетрагидропиранильный фрагменты, фармакофорная природа которых была не раз доказана ра-134 нее [8]. В нашем случае ароматическое кольцо либо не замещено, либо содержит в 4-ом положении атом хлора.

Синтез целевых соединений осуществлен по следующей схеме:



В качестве исхолных соелинений нами были использованы кислородсодержащие гетерилалкиламины – 1,4-бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (3). Их взаимодействием с хлорангидридами галогензамещенных и незамещенных фенилциклопентан- и фенилтетрагидропиранкарбоновых кислот (4-7) в присутствии пиридина были синтезированы амиды 8-18, представляющие собой белые кристаллические вещества. Попытка восстановить полученные амиды алюмогидридом лития не во всех случаях была успешной. При этом варьировались количества алюмогидрида лития (5-10-кратный избыток), а также растворители (абс.эфир, абс.эфир + абс.бензол, абс.тетрагидрофуран) и длительность реакции (10-20 ч). В результате установлено, что 18-часовое проведение реакции в тетрагидрофуране при 10-кратном избытке восстанавливающего агента приводит к целевым аминам с выходами 30-36%. Действием эфирного раствора хлористого водорода из них были выделены гидрохлориды, представляющие собой маслообразные вещества, поэтому нами из оснований действием б/в щавелевой кислоты были получены соответствующие оксалаты 19–22 – белые кристаллические вещества. Интересно отметить, что восстановление в более жестких условиях амида 11 с тетрагидропиранильным фрагментом, содержащего в бензольном кольце атом хлора, привело к отрыву последнего, при этом выделено соединение 20.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Амиды, а также оксалаты полученных аминов были подвергнуты фармакологическому испытанию. Исследование антигипоксических свойств [9] на лабораторных белых мышах и крысах (вещества вводились в дозе 50 *мг/кг* внутрибрюшинно) показало, что только три соединения из ряда амидов проявили выраженную антигипоксическую активность, соответственно, амиды **8** (60%), **9** (71%) и **10** (63%), тогда как оксалаты проявили меньшую активность (20-26%).

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе Varian "Mercury -300" с частотой соответственно 300.8 и 75.46 *МГц*, растворитель: ДМСО/ССІ₄ – 1:3, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Boetius". ТСХ проведена на пластинах "Silufol UV-254" (элюент – бензол-ацетон, 3:1, проявитель – пары йода).

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (3) получены по ранее опубликованным методикам [10-12], соответственно.

Хлорангидриды 1-фенилциклопентан- и 1-(4-хлорфенил)циклопентан-1-карбоновых кислот (4, 5), а также 4-фенилтетрагидро-2Hпиран- и 4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиранкарбоновых кислот (6, 7) получают кипячением в течение 6-7 ч, 0.1 моля соответствующей кислоты [13, 14] с 11.0 мл (0.15 моля) тионилхлорида в абс. бензоле. После удаления растворителя и избытка тионилхлорида остаток без очистки используют в последующих реакциях.

Амиды 8–18. Общая методика. К бензольному раствору 0.05 моля гетерилалкиламинов 1-3 и 4.0 г (0.05 моля) пиридина добавляют 0.05 моля хлорангидрида соответствующей кислоты 4-7 в 30 мл абс. бензола и кипятят в течение 6-8 ч. По окончании реакционную смесь последовательно обрабатывают разб. раствором HCl, водой, 10% раствором NaOH и повторно промывают водой. Сушат сульфатом натрия, отгоняют бензол, остаток кристаллизуют и перекристаллизовывают из гексана.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (8). Выход 72%, т.пл. 71-72°С, R_f 0.47. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3258 (NH-амидн), 1669(C=O), 1597,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., Γy : 1.64-1.74 м (4H, 2 CH₂), 1.79 -1.91 м (2H, CH₂) и 2.49-2.59 м (2H, C₅H₈); 3.23 ддд (1H, J = 13.6, 6.8, 6.1, NCH₂); 3.36 ддд(1H, J = 13.6, 6.1, 5.3, NCH₂); 3.68 дд(1H, J = 11.5, 7.3, OCH₂); 4.02 дд (1H, J = 11.5, 2.3, OCH₂); 4.05-4.12 м (1H, OCH); 6.68-6.76м (4H, C₆H₄); 7.16 тт (1H, J = 7.1, 1.5, п-C₆H₅); 7.22-7.28 м (2H, м-C₆H₅); 7.30-7.35 м (3H, o-C₆H₅ и NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 23.0, 35.5, 39.2, 58.8, 65.4, 71.1, 116.3, 116.5, 120.4, 120.6, 125.7, 126.1,127.5, 142.6, 142.7, 144.2, 174.7. Найдено, %: С 74.90; H 7.11; N 4.38. C₂₁H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 74.75; H 6.87; N 4.15.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (9). Выход 74%, т.пл. 86-87°С, R_f 0.51. ИК-спектр, v, cm^{-1} : 3274 (NH-амидн), 1660(C=O), 1595,1510 (аром.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., $\Gamma \psi$: 1.82-1.93 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 2.43 -2.51 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 3.27 ддд (1H, J =13.7, 6.7, 6.1, NCH₂); 3.40 дт (1H, J =13.7, 5.8, NCH₂); 3.48-3.58м (2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.70 дд (1H, J =11.6, 7.3, O<u>CH₂</u>CH); 3.72-3.79 м (2H, OCH₂, C₅H₈O); 4.03 дд(1H, J =11.6, 2.3, O<u>CH₂</u>CH); 4.09-4.17 м (1H, OCH); 6.73 с (4H, C₆H₄); 7.16-7.21 м (1H, п-C₆H₅); 7.26-7.32 м (2H, м-C₆H₅); 7.34-7.39 м (2H, o-C₆H₅); 7.65 уш.т (1H, J=5.8, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 33.9, 33.9, 39.2, 47.7, 64.4, 65.4, 71.0, 116.3, 116.6, 120.4, 120.6, 125.3, 126.0, 127.7, 142.6, 142.7, 143.9, 173.2. Найдено, %: С 71.58; H 6.43; N 4.21. C₂₁H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 71.37; H 6.56; N 3.96.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид (10). Выход 73%, т.пл. 114-115°С, R_f 0.43. ИК-спектр, v, cm^{-1} : 3259 (NH-амидн), 1665(C=O), 1599,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д., Γu : 1.61-1.87 м (6Н) и 2.50-2.60 м (2H, C₅H₈); 3.23 ддд (1H, J =13.6, 7.2, 5.8, NCH₂); 3.35 дт(1H, J =13.6, 5.8, NCH₂); 3.72 дд (1H, J =11.4, 7.2, OCH₂); 4.06 дд (1H, J =11.4, 2.3, OCH₂); 4.06-4.14 м (1H, OCH); 6.73 с (4H, C₆H₄); 7.21-7.26 м (2H, C₆H₄Cl); 7.30-7.35 м (2H, C₆H₄Cl); 7.46 уш.т (1H, J =5.8, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 22.9, 22.9, 35.4, 35.5, 39.2, 58.4, 65.4, 71.1, 116.3, 116.5, 120.4, 120.6, 127.5, 127.8, 131.1, 142.6, 142.7, 142.8, 174.2. Найдено, %: С 67.99; H 6.31; N 3.92. C₂₁H₂₂CINO₃. Вычислено, %: С 67.83; H 5.96; N 3.77.

N-[(1,4-Безодиоксан-2-ил)метил]-4(4-хлорфенил)тетрагидро-2Hпиран-4-карбоксамид (11). Выход 70%, т.пл. 80-81°С, R_f 0.46. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 3283 (NH-амидн), 1664(C=O), 1592,1508 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гų*: 1.77-1.90 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 2.43-2.52 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 3.27 дт (1H, *J* =13.7, 6.3, NCH₂); 3.38 дт (1H, *J* =13.7, 5.6, NCH₂); 3.45-3.57м (2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.70-3.79 м (3H, OCH₂, C₅H₈O и O<u>CH₂</u>CH); 4.08 дд (1H, *J* =11.6, 2.0, O<u>CH₂</u>CH); 4.11-4.19 м (1H, OCH); 6.67-6.83 м (4H, C₆H₄); 7.25-7.38 м (4H, C₆H₄Cl); 7.75 уш.т (1H, *J*=5.8, NH). Найдено, %: C 65.37; H 6.05; N 3.97. C₂₁H₂₂ClNO₄. Вычислено, %: C 65.03; H 5.72; N 3.61. **N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (12).** Выход 68%, т.пл.74-75°С, R_f 0.43. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3273 (NH-амидн), 1660(С=О), 1594,1495 (аром.). Два диастереомера, 1:1. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц*: 1.14 д (1.5H, *J*=7.0) и 1.16 д (1.5H, *J*=6.3, CH₃); 1.64-1.90 м (6Н) и 2.47-2.59 м (2H, C₅H₈); 3.58 дд (0.5H, *J* =11.5, 8.5) и 3.63 дд (0.5H, *J* =11.7, 7.6, OCH); 3.84-4.01 м (2H) и 4.11-4.19 м (1H, CH-CH и OC(H)<u>H</u>); 6.67-6.73 м (4H, C₆H₄), 6.66 уш.д (0.5H, *J* =8.4) и 7.00 уш.д (0.5H, *J* =8.4, NH); 7.10-7.35 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 75.41; H 7.34; N 4.21. C₂₂H₂₅NO₃. Вычислено, %: С 75.19; H 7.17; N 3.99.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (13). Выход 63%, т.пл. 91-92°С, R_f 0.46. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3280 (NH-амидн), 1664(С=О), 1593,1509 (аром.). Два диастереомера, 1:1. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц*: 1.16 д (1.5H, *J*=7.0) и 1.19 д (1.5H, *J*=6.6, CH₃); 1.79 -1.96 м (2H) и 2.43-2.51 м (2H, 2 CH₂, C₅H₈O); 3.47-3.67 м (3H), 3.71-3.91 м (3H), 3.96-4.05 м (1H), 4.14 дд (0.5H, *J*=11.5, 2.2) и 4.17-4.28 м (0.5H, CH₂OCH₂, OCH₂CHCH); 6.67-6.76 м (4H, C₆H₄), 7.13-7.38 м (6H, C₆H₅ и NH). Найдено, %: С 71.67; Н 7.12; N 4.05. C₂₂H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 71.91; Н 6.86; N 3.81.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид (14). Выход 65%, т.пл. 96-98°С, R_f 0.41. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3264 (NH-амидн), 1667(С=О), 1592,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.16 д(3H, *J*=6.2, CH₃); 1.63 -1.86 м (6H) и 2.49-2.60 м (2H, C₅H₈); 3.67 дд (1H, *J*=11.8, 7.6, OCH₂); 3.86-3.95 м (3H, OCH₂-CHCH); 6.71-6.75 м (4H, C₆H₄), 7.12 уш.д (1H, *J*=7.9, NH); 7.23-7.28 м (2H, C₆H₄Cl), 7.30-7.35 м (2H, C₆H₄Cl). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.1, 22.9, 35.4, 35.5, 44.4, 58.4, 65.0, 74.7, 116.3, 116.5, 120.4, 120.5, 127.5, 127.7, 131.2, 142.5, 142.8, 142.8, 173.1. Найдено, %: С 68.80; H 6.42; N 3.97. C₂₂H₂₄CINO₃. Вычислено, %: С 68.48; H 6.27; N 3.63.

N-[1-(1,4-Безодиоксан-2-ил)этил]-4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (15). Выход 61%, т.пл. 82-83°С, R_f 0.45. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 3270 (NH-амидн), 1665(С=О), 1596,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гų*: 1.18 д (3H, *J*=6.7, CH₃); 1.79 -1.94 м (2H) и 2.41-2.54 м (2H, 2CH₂, C₅H₈O); 3.45 -3.60м (2H), 3.71-3.90 м (3H), 3.94-4.07 м (2H) и 4.12-4.25 м (1H, CH₂OCH₂, OCH₂CHCH); 6.65-6.80 м (4H, C₆H₄), ; 7.24-7.40 м (5H, C₆H₄Cl, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.1, 25.1, 28.9, 33.7, 33.9, 39.5, 44.5, 47.5, 47.6, 61.9, 64.4, 65.0, 74.6, 116.3, 116.5, 120.5, 120.6, 125.9, 127.0, 127.7, 127.8, 131.6, 142.5, 142.6, 142.8, 142.9, 171.8. Найдено, %: C 65.89; H 6.31; N 3.77. C₂₂H₂₄ClNO₄. Вычислено, %: C 65.75; H 6.02; N 3.49.

N-(Изохроман-1-илметил)-4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (16). Выход 70%, т.пл. 83-84°С, R_f 0.55. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3271 (NH-амидн), 1668(С=О), 1610,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гų*: 1.82 ддд (2H, *J* 13.6, 10.5, 4.1, CH₂); 2.34-2.46 м (2H, CH₂); 2.66 138 уш.дт (1H, *J* 16.2, 4.3, CH₂); 2.80 уш. ддд (1H, *J* =16.2, 8.5, 5.1, CH₂); 3.33-3.41 м (1H, NCH₂); 3.44-3.53 м (3H, NCH₂, OCH₂); 3.60-3.72 м (3H) и 4.01 дт (1H, *J* =11.3, 4.8, OCH₂,); 4.69-4.74 м (1H, OCH); 7.01-7.11 м (5H, C₆H₄, NH); 7.14-7.20 м (1H, п-C₆H₅); 7.23-7.32 м (4H, o-, м- C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 28.3, 34.0, 34.2, 43.5, 47.7, 61.6, 64.1, 64.2, 74.1, 124.7, 125.4, 125.4, 125.8, 127.7, 128.1, 133.4, 135.0, 143.9, 172.6. Найдено, %: С 75.41; Н 7.44; N 4.25. C₂₂H₂₅NO₃. Вычислено, %: С 75.19; Н 7.17; N 3.99.

N-(Изохроман-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид (17). Выход 73%, т.пл. 72-73°С, $R_f 0.52$. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3272 (NH-амидн), 1669 (С=О), 1600,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гų*: 1.54-1.86 м (6Н) и 2.38-2.50 м (2Н, C₅H₈); 2.63 дт (1Н, *J*=16.2, 3.9, CH₂); 2.75 ддд (1Н, *J*=16.2, 9.2, 5.0, CH₂); 3.44 ддд (1Н, *J*=13.7, 5.0, 3.5, CH₂); 3.50 дд (1Н, *J*=13.7, 6.4, CH₂); 3.64 ддд (1Н, *J*=11.3, 8.9, 4.0, OCH₂); 4.00 ддд (1Н, *J*=11.3, 5.0, 4.1, OCH₂), 4.65-4.70 м (1Н, OCH); 6.61 уш.т (1Н, *J*=5.5, NH); 7.01-7.12 м (4H, C₆H₄); 7.18 с (4H, C₆H₄Cl). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.9, 23.0, 28.3, 35.6, 35.7, 43.4, 58.2, 61.9, 74.2, 124.5, 125.4, 125.8, 127.5, 127.7, 128.0, 131.0, 133.4, 134.8, 142.9, 173.5. Найдено, %: С 71.68; Н 6.79; N 3.99. C₂₂H₂₄ClNO₂. Вычислено, %: С 71.44; Н 6.54; N 3.79.

N-(Изохроман-1-илметил)-4-(4-хлорфенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (18). Выход 70%, т.пл. 77-78°С, $R_f 0.55$. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 3271 (NH-амидн), 1668 (C=O), 1610,1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., *Гų*: 1.72-1.83 м (2H, CH₂); 2.36-2.47 м (2H, CH₂); 2.66 уш.дт (1H, *J*=16.2, 4.3, CH₂); 2.80 уш.ддд (1H, *J*= 16.2, 8.6, 5.1, CH₂); 3.31-3.57 м (4H, 2CH₂); 3.60-3.72 м (3H, OCH₂); 4.02 дт (1H, *J*=11.2, 4.8, OCH₂); 4.72 уш.дд(1H, *J*=5.9, 4.6, OCH); 7.02-7.12 м (4H, C₆H₄); 7.22-7.31 м (5H, C₆H₄Cl, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 28.3, 33.8, 34.0, 43.4, 47.3, 61.6, 64.0, 64.1, 74.1, 124.6, 125.4, 125.8, 127.0, 127.6, 128.0, 131.3, 133.4, 134.9, 142.7, 172.0. Найдено, %: С 68.79; H 6.54; N 3.92. C₂₂H₂₄ClNO₃. Вычислено, %: С 68.48; H 6.27; N 3.63.

Оксалаты N-замещенных аминов 19-22. Общая методика. К суспензии 0.76 г (20 ммолей) алюмогидрида лития в 100 мл абс. эфира медленно прибавляют 10 ммолей соответствующего амида (8, 9, 10, 12) в 100 мл абс. тетрагидрофурана. Реакционную смесь кипятят в течение 16-18 ч. Прибавляют 50 мл воды, отфильтровывают, фильтрат сушат сульфатом натрия, отгоняют растворители. К маслообразному остатку добавляют 100 мл абс. эфира и действием эфирного раствора б/в щавелевой кислоты получают оксалаты синтезированных аминов. Отфильтровывают их, промывают эфиром, сушат и перекристаллизовывают из ацетона.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(1-фенилциклопентил)метил] метанамина (19). Выход 32%, т.пл. 188-189°С, R_f 0.35(бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $\Gamma \mu$: 1.61-1.83 м (4H, 2 CH₂) и 1.88-2.10 м (4H, 2 CH₂, C₅H₈); 2.78 дд (1H, J =13.2, 6.8, N<u>CH₂</u>CH); 2.86 дд (1H, J =13.2, 4.4, N<u>CH₂</u>CH); 2.98 д (1H, J =12.0, NCH₂); 3.00 д (1H, J =12.0, NCH₂); 3.85 дд (1H, J =11.4, 6.9, OCH₂); 4.16 дд (1H, J =11.4, 2.1, OCH₂); 4.21-4.29 м (1H, OCH); 6.67-6.76 м (4H, C₆H₄); 6.97 ш.с (3H, NH и C₂H₂O₄); 7.14-7.33 м (5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 22.8, 35.4, 35.5, 48.4, 50.5, 57.2, 65.3, 70.2, 116.5, 116.7,120.8, 120.8, 125.7, 126.5, 127.8, 142.0, 142.6, 145.1, 162.3. Найдено, %: C 67.15; H 6.94; N 3.70. C₂₃H₂₇NO₆. Вычислено, %: C 66.81; H 6.58; N 3.39.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(4-фенилтетрагидро-2Hпиран-4-ил)метил]метанамина (20). Выход 31%, т.пл. 180-181°С, R_f 0.38(бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *Г* μ (DMSO/CCl₄, 1:3, CF₃COOD): 1.84-2.01 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 2.08-2.25 м (2H, CH₂, C₅H₈O); 2.90-3.10 дд (1H, *J* =12.7, 6.3, N<u>CH₂</u>CH); 3.12-3.23 дд (1H, *J* =12.7, 4.2, N<u>CH₂</u>CH); 3.24-3.45 м (4H, NCH₂ и OCH₂, C₅H₈O); 3.70 д (2H, *J* =11.4, OCH₂, C₅H₈O); 3.81-3.92 дд (1H, *J* =12.5, 6.7, O<u>CH₂</u>CH); 4.12-4.20 дд (1H, *J* =12.5, 2.3, O<u>CH₂</u>CH); 4.47-4.53 м (1H, OCH); 6.68-6.79 м (4H, C₆H₄); 7.20-7.38 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: C 64.63; H 6.58; N 3.53. C₂₃H₂₇NO₇. Вычислено, %: C 64.32; H 6.34; N 3.26.

Оксалат N-[(1,4-бензодиоксан-2-ил)метил]-1-[1-(4-хлорфенил)циклопентил]метанамина (21). Выход 36%, т.пл.160-161°С, R_f 0.42(бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $\Gamma \psi$: 1.60-1.82 м (4H, 2 CH₂, C₅H₈); 1.83-1.95 м (2H, CH₂, C₅H₈); 1.98-2.08 м (2H, CH₂, C₅H₈); 2.80 дд (1H, J = 12.8, 6.4, N<u>CH₂</u>CH); 2.89 дд (1H, J = 12.8, 4.2, N<u>CH₂</u>CH); 2.96 д (1H, J = 13.0, NCH₂); 2.98 д (1H, J = 13.0, NCH₂); 3.87 дд(1H, J = 11.3, 6.8, OCH₂); 4.16-4.30 м (2H, OCH₂CHO); 6.68-6.81 м (4H, C₆H₄); 7.22-7.33 м (4H, C₆H₄Cl); 8.33 ш.с (3H, NH и C₂H₂O₄). Найдено, %: C 61.94; H 6.20; N 3.41. C₂₃H₂₆ClNO₆. Вычислено, %: C 61.67; H 5.85; N 3.13.

Оксалат 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-N-[(1-фенилциклопентил)метил]этанамина (22). Выход 30%, т.пл. 162-163°С, R_f 0.48 (бутанол-уксусная кислота-вода, 10:1:3). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц* (DMSO/CCl₄, 1:3, CF₃COOD): 1.21 д (3H, *J*=6.9, CH₃); 1.61-1.82 м (4H, 2 CH₂) и 1.93-2.09 м (4H, 2 CH₂, C₅H₈); 3.32 д (1H, *J* =12.9) и 3.40 д (1H, *J* =12.9, NCH₂); 3.50 кд (1H, *J*=6.9, 2.4, <u>CH</u>-CH₃); 3.78 дд (1H, *J*=11.4, 8.4, OCH₂); 4.18 дд (1H, *J*=11.4, 2.0, OCH₂); 4.33 ддд (1H, *J*= 8.4, 2.4, 2.0, OCH); 6.72-6.82 м (4H, C₆H₄), 7.17-7.39 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 67.69; H 6.99; N 3.52. C₂₄H₂₉NO₆. Вычислено, %: С 67.43; H 6.84; N 3.28.

ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՐԵԱԿՈՂ ՏԵՏԵՐԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՏԱԿԱՏԻՊՕՔՍԻԿ ՏԱՏԿՈՒՅՆԵՆԵՐ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈԻԹՅՈԻՆՅԱՆ և Հ. Վ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Փոխաղդեցության մեջ դնելով 1,4-բենդոդիօքսան-2-մեթիլ-, 1-(1,4-բենդոդիօքսան-2իլ)էթիլ-, ինչպես նաև իդոքրոման-1-մեթիլամինները քլորտեղակալված և չտեղակալված ֆենիլցիկլոպենտան- և ֆենիլտետրաՀիդրոպիրանկարբոնաթթուների քլորանՀիդրիդների Հետ սինթեցվել են նոր ամիդային միացություններ: Հետադոտվել է նրանց վերականդնման ռեակցիան լիթիումի ալյումոՀիդրիդի աղդեցությամբ: Արդյունքում ստացվել են Համապատասխան ամիններ, որոնք վերածվել են թրթենկաթեցիլի Ուսումնասիրվել են ստացված միացությունների ՀակաՀիպօբսիկ Հատկությունները:

SYNTHESIS AND ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF THE NEW DERIVATIVES OF OXIGENCONTAINING HETERYLALKYLAMINES

S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, A. A. AGHEKYAN, S. A. HARUTYUNYAN and H. V. GASPARYAN

The Scienctific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA 26, Azatutian Str., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of 1,4-benzodioxane-2-methyl-, 1-(1,4-benzodioxane-2-yl)ethyl- and isochromane-1-methylamines with Cl-substituted and nonsubstituted phenylcyclopentan- and phenyltetrahydropyranacid chlorides the new carboxamides have been synthesized. The latters on action of lithiumaluminiumhydride were converted into corresponding substituted amines. The antihypoxic properties of synthesized amides and oxalates of obtained amines have been investigated. It was shown, that 1,4-benzodioxan-2-ylmethylamides with cyclopentane and tetrahydropyrane fragments have the strong antihypoxic activity (60-71%). It was shown also, that the oxalates of corresponding amines possessed no antihypoxic properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] The use of stems in the selection of International Nonprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2013, WHO.
- [2] Soeta T., Matsuzaki S., Ukaji Y. // Heterocycles, 2018, v.97, №1, p.18.
- [3] Bolchi C., Valoti E., Straniero V., Ruggeri P., Pallavicini M. // J. Org. Chem., 2014, v. 79(14), p. 6732.
- [4] Mallesha L., Mohana K.N. // Eur. J. Chem., 2011, v. 2(2), p.193.
- [5] Petty A., Idippily N., Bobba V., Geldenhuys W.J., Zhong B., Su B., Wang B. // Eur. J. Med. Chem., 2018, v. 143(1), p.1261.
- [6] Агекян А.А., Арустамян Ж.С., Авакян А.С., Вартанян С.О., Мкрян Г.Г., Саргсян А.Б., Маркарян Р.Э. // Хим. ж. Армении, 2017, т.70, №1-2, с.218.
- [7] Дьяченко В.И., Семенов В.В. // Известия АН, Сер. хим., 2010, №4, с.851.
- [8] Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. // ЖОрХ, 2016, т.52, №2, с.226.
- [9] Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К. // Физиол. журнал СССР, 1990, т. 76(9), с. 1197.
- [10] Landi-Vittory R., Mariny-Bettolo G. // Croat. Chem. Acta, 1957, v.29, s. 363.
- [11] Misiti D., de Marchi F., Rosnati V. // J.Med. Pharm. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
- [12] Bohme H., Lindenberg K., Priesner H. // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, p. 326.
- [13] Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г., Акопян Н.Е. // Арм.хим.ж., 1969, т. 22, №3, с. 314.
- [14] Агекян А.А., Мкрян Г.Г. // ЖОХ, 2015, т.85, №5, с. 760.

՝ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшицишնի քիմիшկшն hшնդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 542.942.8.

ОБРАЗОВАНИЕ БРОМИДА (Е)-1-(2,3-ДИБРОМАЛЛИЛ)-1-(2,3-ДИГИДРОКСИПРОПИЛ) ПИПЕРИДИНИЯ ПРИ БРОМИРОВАНИИ АММОНИЕВОЙ СОЛИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОПАРГИЛЬНУЮ И 1,3-ДИОКСОЛАНОВУЮ ГРУППИРОВКИ

А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН, Т. А. СААКЯН, Г. М. МУРАДЯН, А. Г. АЙВАЗЯН, Р. А. ТАМАЗЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 E-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com

Поступило 5 IV 2019

Бромирование четвертичной аммониевой соли, содержащей наряду с пропаргильной диоксолановую группу, приводит к соединению с дибромалкенильной и гликолевой группами.

Рис. 2, библ. ссылок 11.

Бромирование аммониевых солей, содержащих группы пропаргильного типа, исследовано довольно широко [1-3]. Ранее нами было показано, что бромирование аммониевых солей, содержащих две пропаргильные группы, приводит к циклическим аммониевым солям, где оба атома брома находятся у терминального атома углерода продукта бромирования [4-6]. Также было показано, что бромирование аммониевых солей с одной пропаргильной группой, вопреки теоретическим представлениям, приводит в основном к цис-продуктам присоединения. [7].

На основе хлорметилдиоксолана были синтезированы аминопроизводные (1,2) с пиперидином и морфолином. Получены также кристаллические производные этих аминов – как йодметилаты, так и четвертичные соли с пропаргильной группой (3-6).


В продолжение исследований мы осуществили бромирование солей (5,6). При этом в случае соли (6) получены довольно интересные результаты. Бромирование аммониевых солей проводится в водной среде, следовательно образуется кислая среда, в которой происходит ацетолиз диоксоланового кольца [8], приводящий к образованию соли (7), где атомы брома в 2,3-дибромпропенильной группе находятся в транс-положении.



Строение соединения (7) было доказано спектроскопией ЯМР 1 Н и 13 С и рентгенструктурным анализом. Структура молекулы соединения представлена на рис. 1.



Рис. 1. Строение молекулы с нашей нумерацией. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

Результаты РСА показали, что атомы брома аллильной группы находятся в транс-расположении, т.е. молекула исследованного соединения имеет *E*-конфигурацию. Конформационные расчеты пиперидиниевого кольца показали, что цикл имеет конформацию «кресла». Атомы C2, C3, C5 и C6 расположены в плоскости (максимальное отклонение атомов не превышает 0.0004(1)Å), а атомы N1 и C4 отклонены от плоскости «кресла» на – 0.7147(1) и 0.6625(1)Å, соответственно. Атом азота пиперидиниевого кольца находится в четвертичном состоянии. Положительный заряд на четвертичном атоме азота N⁺ компенсируется анионом Br⁻(Br1). В молекуле соединения имеется хиральный центр на асимметричном атоме C11. Кристаллическая структура состоит из рацемической смеси S и R энантиомеров, в связи с этим соединение кристаллизовалось в центросимметричной пространственной группе P2₁/n.

Анализ трехмерной упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы, связываясь с помощью межмолекулярных мостиковых водородных связей типа O12-H12^{....}Br1^{....}H14ⁱ-O14ⁱ, образуют бесконечные цепочки вдоль [0 1 0] (рис. 2).



Рис. 2. Цепочка вдоль [0 1 0], образованная с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии (i= x; 1+y; z, ii= x; -1+y; z). Водородные связи показаны пунктирами.

Бромирование соли (5) привело к сложной смеси продуктов, однако, по данным ЯМР ¹Н, можно утверждать, что в этом случае образуются цис- и транс-продукты присоединения брома к тройной связи с преобладанием цис-изомера.Об этом свидетельствуют сигналы в области 7.8 (цис-изомер) и 8.2 м.д. (транс-изомер [7]).

Таким образом, бромирование бромида 1-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидиния (**6**), вследствие ацетолиза в кислой среде, приводит к аммониевой соли с гликолеевой группировкой.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре Varian "Mercury–300" с рабочей частотой 300 (¹H) и 75.453 (¹³C) в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта–ТМС. Анализ методом ТСХ осуществлен на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей *н*-бутанол–этанол–вода–уксусная кислота,10:7:6:4 (проявитель – пары йода). Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике "Воеіtus" с наблюдательным устройством РНМК-0.5. УФ-спектры получены на спектрометре "Specord M-40".

Дифракционные измерения кристалла соединения (7) проведены при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 «Enraf-Nonius» (графитовый монохроматор, Мо-К_а излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с 12.42< θ <13.83. Учет поглощения проведен по методу пси-сканов [10]. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: С-H=0.97÷0,98Å, U_{iso}(H)=1.2÷1.5U_{eq}(C) и O-H=0.82Å, U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(O). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL[11].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1902641.

Исходные амины (1,2) синтезированы на основе хлорметилдиоксолона и соответствующего вторичного амина по классической методике.

1-(1,3-Диоксолан-4-ил)морфолин (1). Выход 75%, т.кип. 127-128°С/ 12 *мм рт ст* (C₂H₅OH), n_D^{20} 1.4700. Т.пл. пикрата 120°С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., $\Gamma \psi$: 2,35-2,56 (6H, м, N(CH₂)₃, 3.47 (1H, дд, $J_1 = 7.8, J_2 = 6.6, OCH_2CH$), 3.52-3,62 (4H,м, O(CH₂)₂),3,91 (1H, дд, J_1 =7.8, $J_2 = 6.8, OCH_2CH$), 4.05-4,14 (1H, м, CH), 4.76(1H,с) и 4.89(1H, с, OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_c , 53.7 (N(CH₂)₂), 60.1 (O(CH₂)₂), 65.9 (O(CH₂)₂), 67,6, 73., 94.0 (OCH₂O). М 173.04. М. Найдено, %: N 8.18. С₈H₁₅NO₃. Выч. 174.9. Вычислено, %: N 8.09.

1-(1,3-Диоксолан-4-ил)пиперидин (2). Выход 70%, т.кип. 105-108°С/15 *мм рт ст* (С₂H₅OH), *n*_D²⁰ 1.4730. Т.пл. пикрата 110°С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д., *Гц*: 1.36-1.46 (2H,м, N(CH₂)₂C<u>H₂</u>),1.47-1.60 (4H, м, NCH₂C<u>H₂</u>), 2.30-2.50(6H,м,NC<u>H₂</u>), 3.46 (1H, дд, *J*₁=7.8, *J*₂ =6.5,OC<u>H</u>H), 3.89 (1H, дд, *J*₁ =7.8, *J*₂= 6.6, OCH<u>H</u>), 4.02-4.10(1H, м, C<u>H</u>O), 4.75(1H,c) и 4.88(1H, с, OCH₂O). ¹³С.(ДМСО-d₆), δ_c, 23.7(CH₂), 25.4(2CH₂), 54.5 (NCH₂)₂),60.5 (NCH₂), 67.9 (OCH₂),73.5 (OCH), 93.9 (OCH₂O). М 171.27. М. Вычислено 172.46. Вычислено, %: N 8.108. С₉H₁₇NO₂. Найдено, %: N 8.25.

Йодид 4-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-метилморфолиния (3) получен из эквимольных количеств амина (1) и метилйодида в абсолютном спирте. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 78%, т.пл. 130-131°С. R_f 0.54. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ , м.д., $\Gamma \psi$: 3.39 (3H,c,CH3), 3.58 (1H, дд, J_1 =8.6, J_2 =6.3), 3.57-3.73 (4H,м), 3.88 (1H, дд, J_1 =14, J_2 =8.5), 3.92 (1H, дд, J_1 =14, J_2 =2.9), 3.95-4.07 (4H,м), 4.15 (1H, дд, J_1 =8.6, J_2 =7.1),4.69-4.77(1H,м,CH), 4.92(1H,c) и 5.04(1H,c,OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_c , 48.2(NCH₃), 59.4 (NCH₂),59.7 (O(CH₂)₂), 60.1 (NCH₂), 67.1 (OCH₂), 68.5(OCH), 94.7 (OCH₂O). М 315.64. М. Вычислено, 315.10. Вычислено, %: N 4.44; I 40.30. C₉H₁₈NO₃I. Найдено, %: N 4/46; I 40.23.

Йодид 1-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-метилпиперидиния (4) получен из эквимольных количеств амина (2) и метилйодида в абсолютном спирте. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 70%, т.пл. 114-115°С. Rf 0.46. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d₆), δ, м.д.,Ги: 1.65-1.76 (2H,м,N(CH₂)₂C<u>H₂</u>),1.81-2.04(4H,M,NCH₂CH₂), 3.27 (3H,c,CH3), 3.50-3.66 (4H,M, NCH₂CH₂), 3.58 (1Н, дд, J₁ =7.5, J₂ =6.3), 3.72 (1Н, дд, J₁=14, J₂ =9.2), 3.81 (1Н, дд, J₁ =14, J₂ =1.9), 4.14(1Н, дд, J₁ =8.5, J₂ =7.0), 4.63-4.75 (1Н,м,СН) 4.91(1H,c) и 5.03(1H,c,OCH₂O). ¹³С.(ДМСО-d₆), δ_c, 19.3(CH₂), 19.3(CH₂), 20.2(CH₂), 48.6 (CH₃), 60.7 (NCH₂), 61.1 (NCH₂), 63. (NCH₂), 67.2 (OCH₂),68.7 (OCH), 94.7 (OCH₂O). М 312.78. М. Вычислено 313.167. Вычислено, %: N 4.47; I 40.57. C₁₀H₂₀NO₂I. Найдено, %: N 4.52; I 40.52.

Бромид 4-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-(проп-2-ин-1-ил)морфолиния (5) получен из эквимольных количеств амина (1) и пропаргилбромида в абсолютном эфире. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 66%, т.пл. 180-181°С. R_f 0.38. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ , м.д., Γu : 3.7 (1H, дд, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 6.1$), 3.76-3.88 (5H, м, \blacksquare CH, и O(CH₂)₂), 4.01 (1H,дд, $J_1 = 14, J_2 = 9.8$), 4.02-4.22 (5H, м), 4.18 (1H, дд, $J_1 = 8.5, J_2 = 7.1$), 4.78-4.96 (1H, м, CH), 4.91 (2H, уш., \blacksquare CCH₂), 4.97(1H,с) и 5.09(1H, с, OCH₂O). ¹³С.(ДМСО- d₆), δ_c , 51.6 (N(CH₂)₂), 57.2 (NCH₂), 57.8 (NCH₂), 59.5 (O(CH₂)2), 67.1(OCH₂),68.4 (CH), 71. (<u>CH</u>), 83.2 (CH), 94.8(OCH₂O). M 291.9 М. Вычислено, 291.166. Вычислено, %: N 4.79; Br 27.40. C₁₁H₁₈NO₃Br. Найдено, %: N 4.82; Br 27.39.

Бромид 1-(1,3-Диоксолан-4-ил)метил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидиния (6) получен из эквимольных количеств амина (2) и пропаргилбромида в абсолютном эфире. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 71%, т.пл. 160-161°С. R_f 0.44. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ , м.д., Γu : 1.60-1.80 (2H, (CH₂)₂CH₂),1.84-2.09 (4H, NCH₂CH₂), 3.65 (1H, дд, J_1 =8.6, J_2 =6.0),3.68-3.75 (5H, м, = CH и N⁺(CH₂)₂,3.77(1H, дд, J_1 =14.3, J_2 = 9.6), (1H, дд, J_1 =14.3, J_2 = 1.7), (1H, дд, J_1 =8.6, J_2 =7.0),4.69-4.77 (1H, м, CH), 4.72 (2H, уш.д, J =2.5, = CCH₂), 4.92(1H,c) и 5.03(1H, с, OCH₂O). М 291.9 М. Выч. 290.166. Вычислено, %: N 4.82; Br 27.59. C₁₂H₂₀NO₂Br. Найдено, %: N 4.53; Br 27.35.

Бромид (Е)-1-(2,3-дибромаллил)-1-(2,3-дигидроксипропил) пиперидиния (7). К раствору 0.025 моля исходной соли (6) в 50 мл воды при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляли по каплям 8 г брома. Фильтрованием выделяли образовавшийся комплекс брома с аммониевой солью. В УФ-спектре комплекса имеются поглощения в области 220 и 270 *нм*, характерные для анионов Br₃ [9]. После разложения комплекса ацетоном марки "х.ч." выделен продукт бромирования с количественным выходом. Промывали абс.эфиром и сушили в эксикаторе. Т.пл. 156-157°С. *R*_f 0.48. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСОd₆), δ, м.д., Ги.: 1.52-2.26 (6H, 3.CH₂), 3.30-3.39 (1H,м), 3.50-3.70 (4H,м), 3.79-3.90 (3Н, м), 4.17-4.28 (1Н,м), 4.75 (1Н, д, J =14.8) и 4.95 (1Н, д, J =14.8, CH₂CBr=CHBr), 5,47 (1H, уш.д, J =5,5, OHCH),7,66 (1H, с,=CH). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_c, 19.4(CH₂), 19.5(CH₂), 19.9 (CH₂),58.7(NCH₂), 59.7(NCH₂), 61.3(NCH₂), 63.5(OCH₂), 65.0 (NCH₂), 65.6 (OCH), 110.5 (=CBr), 119.0 (=CHBr). М 438.7.166. М Вычислено 438.05. Вычислено, %: N 3.2; Br 18.26. С11H20NO2Br3. Найдено, %: N 4.00; Br 18.31.

(E)-1-(2,3-ԴԻԲՐՈՄԱԼԻԼ)-1-(2,3-ԴԻՏԻԴՐՕՔՍԻՊՐՈՊԻԼ)ԲՐՈՄԻԴԻ ԱՌԱՋԱՑՈԻՄԸ ՊՐՈՊԱՐԳԻԼ- ԵՎ 1,3-ԴԻՕՔՍԱԼԱՆԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈԻՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈԻՄԱՅԻՆ ԱՂԻ ԲՐՈՄԱՑՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա. Խ. ԳՅՈՒԼՆԱԶԱՐԱՅԱՆ, Տ. Ա. ՍԱ՜ԱԿՅԱՆ, Գ. Մ. ՄՈԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ և ՜. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

2-Քլորմեխիլդիօքսոլանի Հիման վրա սինխեզվել են Համապատասխան պիպիրիդինիումային և մորֆոլինիումային ամինները։ Վերջիններիս չորրորդայնանցմամբ ստացվել են մեխիլ- և պրոպորդիլխումբ պարունակող ամոնիումային աղեր։ Պիպերիդինիումային նմանակի բրոմացումը բերել է, բացի դիբորոմալկենիլիսմբից, գլիկոլային խումբ պարունակող աղի։ Կառուցվածքը Հաստատվել է ինչպես ՍՄՌ սպեկտրոսկոպիայի, այնպես էլ ռենտդենկառուցվածքային անալիդի եղանակներով։

FORMATION OF (E)-1-(2,3-DIBROMOALLYL)-1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL) PIPERIDINIUM BROMIDE AT BROMINATION OF THE AMMONIUM SALT CONTAINING PROPARGYL AND 1,3-DIOXOLANE GROUPS

A. Kh. GYULNAZARYAN, T. A. SAHAKYAN, G. M. MURADYAN, A. G. AYVAZYAN, R. A. TAMAZYAN and H. A. PANOSYAN

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

On the basis of 2-chloromethyldioxolane, the corresponding piperidinium and morpholinium amines were synthesized. By quaternization of the latter, the ammonium salts with methyl or propargyl group were obtained. Bromination of salts with the propargyl group was carried out. In the case of the piperidinium analogue, quite interesting results were obtained. Since the bromination of ammonium salts is carried out in an aqueous medium, acidic medium formation takes place. In the acidic medium, acetolysis of the dioxolane group occurs, resulting in the formation of a salt with a glycol group where the bromine atoms in the 2,3-dibromopropenyl group are in a *trans* position. The structure of the salt was proved by NMR spectroscopy and X-ray analysis. At the same time, analysis of the three-dimensional packing of the molecule in the crystal lattice has shown that the molecules are bound by intermolecular bridging hydrogen bonds, forming endless chains. Bromination of the morpholinium analogue led to a complex mixture of products. However, according to ¹H NMR spectroscopy, triple bond bromination in this case led to a mixture of *cis-* and *trans-* products.

ЛИТЕРАТУРА

- Гюльназарян А.Х. Автореф. дисс. "Некоторые закономерности галоидирования, дегидрогалоидирования и щелочного расщепления непредельных аммониевых солей" доктора хим. наук, Ереван, 1997, 350 с.
- [2] Гюльназарян А.Х., Хачатрян Н.Г., Саакян Т.А., Киноян Ф.С., Паносян Г.А., Бабаян А.Т. // ЖОрХ, 1988, т. 24, вып. 3, с. 504.
- [3] Bode J. // Ann., 1892, b. 267, s. 268.
- [4] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А. // Хим.ж.Армении, 2016, т. 69, №3, с. 357,

- [5] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Еремян А.Б. // ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 10, с. 1622. Gyulnazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A. G., Panosyan G. A., Yeremyan A. B. //. Russian Journal of General Chemistry, 2017, v. 87, №10, p. 2282, DOI: 10.1134/S1070363217100061
- [6] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А. Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов, выпуск III, Ереван, 2017, с. 129.
- [7] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Еремян А.Б., Мурадян Г.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 352.
- [8] Несмеянов А.Н., Несмеянов И.А. Органическая химия, М., 1969, т. 1, с. 110.
- [9] Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии, Л., Химия, 1973, с.18.
- [10] North A.C., TPhillips D.C, Mathews F.S. // Acta Cryst. A., 1968, A24, p. 351.
- [11] Sheldrick G.M. // Crystal structure refinement with SHELXL, Acta Cryst., 2015, C71, p. 3.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Տայաստանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.466

СИНТЕЗ НОВЫХ ДИПЕПТИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОТИОФЕНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ (S)-а-АЛАНИНА

Е. И. АКОПЯН

Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН Республики Армения Армения, 0056 Ереван, ул. Гюрджяна, 14 Факс: (374-10)654183 E-mail: armbiotech@gmail.com

Поступило 19 III 2019

Осуществлен синтез новых дипептидов с использованием N-*mpem*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланина и энантиомерно чистых небелковых аминокислот – (*S*)-β-(3'-карбамоил)- и (*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланинов. Пептидный синтез осуществлен методом активированных эфиров.

С помощью программы "Пасс-онлайн" проведено выявление возможных биологических свойств ряда пептидов, содержащих небелковые аминокислоты: (*S*)-β-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотифен-2-ил-карбамоил)-α-аланин и (*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин и (*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин. Показано, что они могут проявлять различную биологическую активность в зависимости от конкретной структуры молекулы. Все рассмотренные пептиды, по всей вероятности, могут быть ингибиторами ряда ферментов. Но лучшие результаты показали N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин и N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин. Например, N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин является потенциальным ингибитором протеин-глутаматметилэстеразы, а N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин – тиольной протеазы.

В результате разработаны условия синтеза новых дипептидов – N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)β-(3'-карбамоил)- и N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-илкарбамоил)-α-аланинов.

Табл. 1, библ. ссылок 11.

Уже более 70 лет проводятся исследования в области синтеза и изучения пептидов, а также возможности их внедрения в медицинскую практику [1]. Согласно литературным данным, на сегодняшний день насчитывается более 750 синтетических пептидных препаратов, из которых 60 зарегистрированы как лекарственные препараты, 150 находятся на стадии клинических испытаний, а 500 синтетических пептидов – на доклинической стадии испытаний. Следует отметить, что большинство из них содержит небелковые аминокислотные остатки [2]. Пептиды, содержащие небелковые аминокислоты, легко преодолевают все барьеры, вплоть до гематоэнцефалического. При этом субстрат труднее распознается со стороны ферментов, что значительно затрудняет протеолиз и увеличивает время действия препарата [3]. Эти и другие свойства пептидов, содержащих фрагмент небелковой аминокислоты, позволяют создавать на их основе физиологически и фармакологически активные препараты [4].

В настоящее время широко используются различные компьютерные программы, с помощью которых возможно моделирование биологически активных молекул и прогнозирование свойств многочисленных органических молекул с известными структурами. Одной из таких программ является программа "Пасс-онлайн", использованная нами для выявления спектра вероятной биологической активности новых пептидов [5]. Затем, основываясь на прогнозах, выбирают потенциально фармакологически активное соединение, проводят целевой синтез и исследуют спрогнозированную активность экспериментальным путем, что часто приводит к обнаружению нового биологически активного соединения.

Учитывая широкий спектр биологических свойств пептидов, мы сочли актуальным с помощью компьютерной программы ПАСС-онлайн изучить спектр возможных биологических активностей дипептидов, содержащих аминокислоты (S)-β-(З'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотифен-2-ил-карбамоил)- α -аланин (3) и (S)- β -(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидро-бензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин (4). Программа "Пассонлайн" является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических лекарствоподобных молекул. Она дает возможность прогнозировать более чем 3500 видов активностей, включая фармакологические эффекты, механизмы воздействия, токсические и побочные эффекты, взаимодейсвие с метаболическими энзимами и транспортерами, воздействие на экспрессию генов и т.д. Для получения спектра биологической активности данного вещества достаточно иметь только структурную формулу. Таким образом, предсказание возможно и для соединений, которые еще не синтезированы. Результаты прогноза выдаются в виде списка названий вероятных видов активностей с расчетными оценками вероятностей наличия (Ра) и отсутствия (Pi) со значением от 0 до 1. Ра (probability "to be active") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу активных соединений на основе схожести структуры с теми молекулами, которые являются наиболее типичными в данном субнаборе «активные». Pi (probability "to be inactive") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу неактивных соединений.

С помощью Пасс-онлайн прогнозировалось более 20 (S)-β-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо-тифен-2-ил-карбамоил)-α-аланин-(**3**) и (S)-β-(3'-циано-4,5,6, тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин (**4**)содержащих дипептидов, из которых наиболее активные приведены в таблице.

Как видно из таблицы, все изученные пептиды, по всей вероятности, могут быть ингибиторами ряда ферментов. Но лучшие результаты показали N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин и N-t-BOC-(*S*)-аланил-(*S*)-β-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин.

Так, N-t-BOC-(S)-аланил-(S)-β-(З'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин является потенциальным ингибитором протеинглутаматметилэстеразы, а N-t-BOC-(S)-аланил-(S)-β-(З'циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин – ингибитором тиольной протеазы.

Исходя из вышеизложенного, нам представлялось актуальным осуществить синтез пептидов, содержащих N-*трет*-бутилоксикарбонил-(S)-аланильный фрагмент (1) и β -гетероциклически замещенные аминокислоты (S)- β -(З'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)- α -аланин (3) и (S)- β -(З'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2ил-карбамоил)- α -аланин (4). Последние были получены методом асимметрического синтеза и обладали высокой оптической чистотой (более 98%), что, в свою очередь, предоставляяло возможность отследить наличие или отсутствие рацемизации при получении конкретного пептида [6].

Для синтеза пептидов нами был применен метод активированных эфиров в растворе, отличающийся простотой, а это при стабильности продуктов реакции позволяет получать желаемые продукты с хорошими выходами и высокой чистотой [7,8].

На первой стадии с помощью N,N^{*}-дициклогексилкарбодиимида (DCC) из BOC-(S)-аланина (1) был получен его достаточно устойчивый сукцинимидный эфир (2), который далее в щелочной водно-органичес-кой среде конденсируется с небелковыми аминокислотами (3,4) с образованием соответствующих дипептидов (5,6).



В результате нами получены новые производные дипептидов, содержащих небелковые гетероциклические аминокислоты. Их структура была подтверждена методом ЯМР ¹Н спектроскопии. При синтезе дипептидов рацемического продукта не обнаружено, что позволяет предложить метод активированных эфиров для синтеза оптически чистых пептидов, содержащих гетероциклические небелковые аминокислоты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н снимали на приборе "Mercury-300" Varian (300 $M\Gamma \mu$) в растворе ДМСО-Д₆/ССl₄ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в смеси хло-роформ-этилацетат-метанол (4:3:1), проявитель – хлортолуидин.

Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе "Euro EA 3000".

Синтез *N-трет*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланина и соответствующих сукцинимидных эфиров осуществляли согласно методикам [9-11]. Оптически чистые небелковые аминокислоты были синтезированы нами в лаборатории асимметрического синтеза НПЦ "Армбиотехнология".

Получение N-оксисукцинимидного эфира BOC-(S)-аланина (2). К раствору 1.5 г (7.9 *ммолей*) ВОС-(S)-аланина и 0.95 г (8.2 *ммолей*) *N*гидроксисукцинимида в смеси 1.0 *мл* диоксана и 2.7 *мл* хлористого метилена при 0°С добавляли 1.75 г (8.5 *ммолей*) DCC, предварительно растворенного в 3 *мл* диоксана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0°С и оставляли на ночь в холодильнике. За ходом реакции следили методом TCX (хлороформ/этилацетат/метанол, 4:3:1). Образовавшийся

Некоторые вероятные биологические активности дипептидов, содержащих (S)-β-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-илкарбамоил)-α-аланин и (S)-β-(3'-циано-4,5,6,7- тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)-α-аланин

Дипептиды	Ингибитор		Ингибитор SIRT1		Агонист фактора		Стимулятор макрофагов		Пептидный агонист		Ингибитор глутамат-5-		Ингибитор тиольной	
	таматметил- эстеразы		гистон- деацетилазы		роста фибробластов		F - F				полуальде- гид-дегидро-		протеазы	
							D D'				геназы			
	Pa	P1	Pa	P1	Pa	P1	Pa	P1	Pa	P1	Pa	P1	Pa	P1
N-t-BOC-(S)-аланил-(S)-β- (3'-карбамоил-4,5,6,7-тет- рагидробензотиофен-2-ил- карбамоил)-α-аланин	0.676	0.024	0.560	0.003	0.539	0.026	0.514	0.014	0.517	0.043	0.481	0.066	0.459	0.015
N-t-BOC-(S)-аланил-(S)-β- (3'-циано-4,5,6,7-тетрагид- робензотиофен-2-ил- карбамоил)-α-аланин	0.548	0.036	0.395	0.004	0.512	0.031	0.465	0.056	0.465	0.056	_	_	0.630	0.005
N-t-BOC-(S)-глицил-(S)-β- (3'-карбамоил-4,5,6,7- тетрагидробензотиофен-2- ил-карбамоил)-α-аланин	_	_	0.501	0.003	0.405	0.062	_	_	_	_	0.510	0.059	0.372	0.028
N-t-BOC-(S)-глицил-(S)-β- (3'-циано-4,5,6,7- тетрагидробензотиофен-2- ил-карбамоил)-α-аланин	_	_	0.343	0.004	0.368	0.080	_	_	_	_	_	_	0.551	0.008

Продолжение таблицы

N-Fmoc-(S)-аланил-(S)-β- (3'-карбамоил-4,5,6,7- тетрагидробензотиофен-2- ил-карбамоил)-α-аланин	_	_	0.480	0.003	0.484	0.037	0.455	0.022	0.454	0.059	0.432	0.082	0.455	0.016
N-Fmoc-(S)-аланил-(S)-β- (3'-циано-4,5,6,7- тетрагидробензотиофен-2- ил-карбамоил)-α-аланин	Ι	-	_	Ι	0.456	0.044	0.430	0.027	Ι	Ι	Ι	Ι	0.607	0.006

осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали под вакуумом до выпадения осадка, который кристалллизовывали из изопропилового спирта. Получили продукт (2) с выходом 70%, т.пл. 148-150°С [9].

Получение ВОС-(S)-аланил-(S)-β-(З'-карбамоил-4,5,6,7-тетра**гидробензотиофен-2-ил-карбамоил)аланина** (5). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.211 г (0.769 ммоля) (S)-β-(3'карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)аланина, 1.43 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.039 г (0.468 ммоля) пищевой соды и нагревали на водяной бане при 60°С до растворения аминокислоты. Затем при комнатной температуре добавляли 0.2 г (0.699 ммоля) сукцинимидного эфира ВОС-(S)-аланина в 2 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч и оставляли на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляли 5 мл этилацетата, 2.6 мл 10% лимонной кислоты и 0.3 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 мин органический слой отделяли и упаривали растворитель в вакууме при 50°С. Дипептид кристаллизовывали из раствора этилацетата и спирта. Выход 74% (0.25 г, 0.519 ммоля), т.пл. 188-190°С. Найдено, %: С 52.10; Н 6.09; N 11.48. C₂₁H₃₀N₄O₇S. Вычислено, %: С 52.27; Н 6.27; N 11.61. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO/CCl₄, δ, м.д., *Гų*): 1.20 (0.6 H, д, J = 7.2, CH₃); 1.23 (2.4 Н, д, СН₃); 1.38 (1.8 Н, с, С(СН₃)₃); 1.40 (7.2 Н, с, С(СН₃)₃); 1.75-1.86 (4Н, м, (СН₂)₂, С₆Н₈); 2.65 (2Н, м); 2.72 (2Н, м, (СН₂)₂, С₆Н₈); 2.90 (2H, д, J = 5.7, <u>CH</u>₂CH); 3.96-4.08 (1H, м, <u>CH</u>CH₃); 4.56-4.64 (1H, м, <u>CH</u>CH₂); 6.36 (1H, br. д, J = 7.2, NH); 6.90 (2H, br., NH₂); 7.92 (1H, br., д, J = 7.2, NH); 11.76 (0.8H, br.,) и 11.81 (0.2H, br., NH).

ВОС-(S)-аланил-(S)-β-(З'-циано-4,5,6,7-тетрагидро-Получение бензотиофен-2-ил-карбамоил)аланина (6). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.169 г (0.575 ммоля) (S)-β-(З'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)аланина, 1.07 мл 0.5 М раствора едкого натра и 0.014 г (0.167 ммоля) пищевой соды и нагревали до растворения аминокислоты. Затем при комнатной температуре добавляли 0.15 г (0.523 *ммоля*) сукцинимидного эфира BOC-(S)-аланина в 1.5 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч и оставляли на ночь в холодильнике при температуре 5°C. На следующий день в содержимое колбы добавляли 5 мл этилацетата, 2 мл 10% лимонной кислоты и 0.2 г хлористого натрия. После интенсивного перемешивания в течение 15 *мин* органический слой отделяли и упаривали растворитель в вакууме при 50°С. Дипептид выделяли растиранием в гексане. Выход 82% (0.2 г, 0.431 ммоля), т.пл. 180-182°С. Найдено, %: С 54.10; Н 59.95; N 12.01. С₂₁Н₂₈N₄O₆S. Вычислено, %: С 54.30; Н 6.08; N 12.06. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄, δ , м.д., Γu): 1.23 (3 H, д, J = 7.2, СН₃); 1.39 (9H, с, CH₃); 1.77-1.87 (4H, м, (CH₂)₂, C₆H₈); 2.52-2.62 (4H, м, (CH₂)₂, C₆H₈); 2.92 (1H, дд, J = 16.0, 6.3, <u>CH</u>₂CH); 3.02 (1H, дд, J = 16.0, 156

5.6, <u>CH</u>₂CH); 3.94-4.07(1H, м, <u>CH</u>CH₃); 4.57 (1H, ддд, J = 7.6, 6.3, 5.6, <u>CH</u>CH₂); 6.37 (1H, br. д, J = 7.8, <u>NH</u>CH); 7.85 (1H, br. д, J = 7.5, NHCH); 11.46 (1H, br. C, NH) и br. COOH.

4,5,6,7-ՏԵՏՐԱՆԻԴՐՈԲԵՆՁՈԹԻՈՖԵՆ ՊԱՐՈԻՆԱԿՈՂ (Տ)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ ՆՈՐ ԴԻՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵՁ

Տ. Ի. ՏԱԿՈԲՅԱՆ

N-Spետ-բուտիլօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանին ամինաԹԹվի և էնանԹիոմերապես մաքուր ոչ սպիտակուցային ամինաԹԹուներ (S)-β-(3'-կարբամոիլ)- և (S)-β-(3'-ցիանո-4,5,6,7տետրաՀիդրոբենզոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանինի Հիման վրա սինԹեզվել են նոր դիպեպտիդներ: Պեպտիդների սինԹեզն իրականացվել է ակտիվացված եԹերների եղանակով:

«Պասս օնլայն» Համակարգչային ծրագրի օգնու Թյամբ իրականացվել է (s)-β-(3'կարբամոիլ-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենղոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանին և (s)-β-(3'ցիանո-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենղոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանին պարունակող մի չարջ պեպտիդների Հնարավոր կենսաբանական Հատկու Թյունների բացաՀայտում: Ցույց է տրվել, որ նրանջ կարող են ցուցաբերել մի չարջ կենսաբանական Հատկու Թյուններ՝ կախված մոլեկուլի կառուցված չից: Բոլոր Հետազոտված պեպտիդները, ամենայն Հավանականու Թյամբ, կարող են Հանդիսանալ մի չարջ ֆերմենտների արգելակիչներ, բայց լավագույն արդյունջ են ցուցաբերել N-t-BOC-(s)-ալանիլ-(s)-β-(3'-կարբամոիլ-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենղոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանինը և N-t-BOC-(s)-ալանիլ-(s)-β-(3'-ցիանո-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենղոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանինը է

Οրինակ, N-t-BOC-(S)-ալանիլ-(S)-β-(3'-կարբամոիլ-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենզո∂իոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանինը Հանդիսանում է պրոտեինգլուտամատմեԹիլէսԹերազի պոտենցիալ արդելակիչ, իսկ N-t-BOC-(S)-ալանիլ-(S)-β-(3'-ցիանո-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենզոԹիոֆեն-2-իլ-կարբամոիլ)-α-ալանինը Թիոլային պրոտեազի:

Արդյունքում մշակվել են նոր դիպեպտիդներ N-t-BOC-(S)-ալանիլ-(S)-β-(3'-կարբամոիլ)- և N-t-BOC-(S)-ալանիլ-(S)-β-(3'-ցիանո-4,5,6,7-տետրաՀիդրոբենզոԹիոֆեն-2-իլկարբամոիլ)-α-ալանինի սինԹեդի պայմաններ:

SYNTHESIS OF NEW DIPEPTIDES USING 4,5,6,7-TETRAHYDROBENZOTHIOPHENE-CONTAINING ANALOGS OF (S)-α-ALANINE

H. I. HAKOBYAN

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA 14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia Fax: (374-10) 654183 E-mail: armbiotech@gmail.com

New dipeptides were synthesized using N-*tert*-butyloxycarbonyl-(*S*)-alanine and enantiomerically pure non-protein amino acids - (*S*)- β -(3'-carbamoyl)- and (*S*)- β -(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine. The peptide synthesis was conducted by the method of activated ethers.

Detection of the possible biological properties of a number of peptides containing non-protein amino acids (S)- β -(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine and (S)- β -(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-

carbamoyl)- α -alanine was carried out by the "Online Pass" program. It was shown that they could have different biological activity depending on the specific structure of the molecule. All considered peptides are likely to be inhibitors of a number of enzymes. But the best results showed N-t-BOC-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine and N-t-BOC-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine. For example, N-t-BOC-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-carbamoyl)- α -alanine is a potential inhibitor of protein-glutamate methylesterase but N-t-BOC-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine - of thiol protease.

As a result, the conditions for the synthesis of new dipeptides – N-t-BOC-(*S*)alanyl-(*S*)- β -(3'-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine and N-t-BOC-(*S*)-alanyl-(*S*)- β -(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)- α -alanine have been elaborated.



 $R = CONH_2$ and CN

ЛИТЕРАТУРА

- Sewald N., Jakubke H.-D. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Second, Revised and Updated Edition, 2009, p. 587.
- [2] Vlieghe P., Lisowski V., Martinez J. Khrestchatisky M. // Drug discovery today, 2009, v. 15, №1-2, p 40. https://www.researchgate.net/publication/ 38058216
- [3] Gregory A. Grant Synthetic peptides Oxford University Press, Second edition, 2002.
- [4] Hughes A. // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim., v. 4. Protection Reactions, Medicinal Chemistry & Combinatoral Synthesis, 2011, v. 4, p. 538.
- [5] Veselovsky A.V., Ivanov A.S. // Design. Current Drug Targets Infectious Disorders., 2003, v. 3, issue 1, p. 33.
- [6] Сагиян А.С., Акопян Е.И., Геолчанян А.В., Дадаян С.А., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Паносян Г.А // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 340.
- [7] Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. // Ibid., 1963, v. 85, №19, p. 3039.
- [8] Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M. // J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, №9, p. 1839.
- [9] Позднев В.Ф. // Химия природных соединений, 1974, №6, с. 764.
- [10] Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А. Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 385.
- [11] Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А. Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №1, с. 95.

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшицишћ քիմիшцшն hшնդեи Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.493

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 1,2,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ИМИДАЗОЛОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИЛИЛИРУЮЩИХ АГЕН-ТОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВ

В. О. ТОПУЗЯН¹, В. М. КАЗОЯН¹, Л. С. УНАНЯН², А. А.ОГАНЕСЯН¹, Л. Х. ГАЛСТЯН³ и А. Т. МАКИЧЯН²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 Е-mail: vtop@web.am
² ГОУВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
³ Ереванский государственный университет

Поступило 14 III 2019

Исследованы различные подходы к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов или амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот с такими силилирующими агентами, как триметилхлорсилан и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан. Установлена возможность синтеза целевых 5-имидазо- лонов из ненасышенных 5(4H)-оксазолонов объединением стадий образования соот-ветствующих амидов и процессов их дегидратаций в "одной колбе". Изучены также антихолинэстеразные свойства синтезированных амидов N-замещенных α,β-дегидроами-нокислот и соответствующих 5-имидазолонов по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (Бу-ХЭ). Установлено, что исследуемые соединения в основном проявляют специфичность по отношению к БуХЭ. Приведены данные докинг-анализа некоторых 5-имидазолонов с мономерами как АХЭ, так и БуХЭ.

Рис. 2, табл. 3, библ. ссылок 27.

Известно, что 1,2,4-тризамещенные 5-имидазолоны представляют большой интерес в качестве физиологически активных соединений [1-3].

Ранее нами было установлено, что триметилхлорсилан (ТМХС) [4-6] и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) [4-10] в качестве реагентов могут быть применены в синтезе 5-имидазолонов. Настоящая работа посвящена изучению различных подходов к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов (**23-36**) реакцией ненасышенных 5(4H)-оксазолонов **1-6** с амидами N-замещенных α,β-дегидроаминокислот **11-22** как с ТМХС, так и с ГМДС.

Реакции 5(4H)-оксазолонов с ТМХС осуществляли в присутствии триэтиламина в ДМФА в условиях кипячения реакционной смеси (путь A), при этом выходы целевых продуктов колеблются в пределах 52-71%. При дегидратации же амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **11-22** ГМДС-ом в ДМФА выходы целевых соединений составляют 62-94% (путь Б2). Отметим, что амиды **11-22** получены взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1-6** с соответствующими аминами **7-10** кипячением в этилацетате (путь Б1). Учитывая большую реакционную способность ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов по отношению к аминам, нами исследована возможноть синтеза целевых продуктов проведением стадий Б1 и Б2 в "одной колбе" (путь В).



1,11,23: $R=Ar = R^1 = C_6H_5$; **12,24:** $R=Ar = C_6H_5$, $R^1 = C_6H_4OCH_3-4$; **13,25:** $R=Ar = C_6H_5$, $R^1 = C_6H_4Br-4$; **14,26:** $R=Ar = C_6H_5$, $R^1 = C_6H_4COOH-4$; **15,27:** $R=Ar = C_6H_5$, $R^1 = C_6H_4COOC_2H_5-4$; **16,28:** $R=Ar = C_6H_5$, $R^1 = CH_2C_6H_5$; **2,17,29:** $R=R^1 = C_6H_5$, $Ar= C_6H_4OCH_3-4$,; **18,30:** $R= C_6H_5$, $Ar= R^1 = C_6H_4OCH_3-4$; **19,31:** $R= C_6H_5$, $Ar= C_6H_4OCH_3-4$, $R^1 = C_6H_4Br-4$; **32:** $R= C_6H_5$, $Ar= C_6H_4OCH_3-4$, $R^1 = C_6H_4Br-4$; **32:** $R= C_6H_5$, $Ar= C_6H_4OCH_3-4$, $R^1 = C_6H_4Br-4$; **32:** $R= C_6H_5$, $Ar= C_6H_4OCH_3-4$, $R^1 = C_6H_5$; **5,22,35:** R= 4-BrC₆H₄, $Ar= R^1 = C_6H_5$; **6,36:** R= 3-O₂NC₆H₄, $Ar= C_6H_5$, $R^1 = CH_2C_6H_5$.

В связи с этим взаимодействие ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с аминами проводили в ДМФА в условиях кипячения с последующим добавлением ГМДС к реакционной смеси. Зависимость выходов целевых 160 5-имидазолонов **23-36** от путей синтеза A и B и время проведения реакции приведены в табл. 1. Как видно из табл. 1, использование метода B приводит к положительным результатам в случае 1,2,4-тризамешенных 5-имидазолонов. Отметим, что при этом исключается процесс выделения амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, что и повышает скорость выделения целевых продуктов (25-75 *мин*). Этот факт, а также сравнительно высокие выходы целевых 5-имидазолонов (58-89%, расчеты сделаны исходя из ненасыщенного 5(4H)-оксазолона) свидетельствуют об эффективности метода B по сравнению с методами A и Б.

В ЯМР спектрах полученных амидов **11-22** и имидазолонов **23-36** синглетный сигнал винильного протона проявляется соответственно при 7.05-7.11 и 7.11-7.23 *м.д.*, что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений.

Исследованы антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений **11-36** по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ). Полученные данные приведены в табл. 2. Согласно этим данным, амиды **11-22** являются слабыми ингибиторами по отношению к обоим ферментам. В этом ряду сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет 4-броманилид N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (**13**). Отметим, что амид **13** проявляет слабую специфичность (1.5 раза) по отношению к БуХЭ.

Как по отношению к АХЭ, так и по отношению к БуХЭ, 1,2,3-тризамещенные 5-имидазолоны (23-36), по сравнению с соответствующими амидами 11-22, проявляют высокую антихолинэстеразную активность. В ряду 5-имидазолонов 1-бензил-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (28) и 1-бензил-2-(3-нитрофенил)-4-бензилиден-5-имидазолон (36) в концентрации $8 \times 10^{-5} M$ полностью подавляют активность БуХЭ и являются специфичными (около 7 раз) по отношению к этому ферменту.

Введение метоксигруппы в структуру 2-фенил-4-бензилиден-5имидазолона (23) показывает, что сравнительно высокую активность по отношению к обоим ферментам проявляет 1,2-дифенил-4-(4-метоксибензилиден)-5-имидазолон (29), который в концентрации $8 \times 10^{-5} M$ подавляет активность АХЭ на 62%, БуХЭ – на 82%.

В случае бромсодержащих 5-имидазолонов (соединения **25**, **33** и **35**), по сравнению с 5-имидазолоном (**23**) по отношению к АХЭ, увеличение активности наблюдается у 1,2-дифенил-4-(4-бромбензилиден)-5-имидазолона (**33**), в то время как 1-(4-бромфенил)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**25**) в концентрации $8 \times 10^{-5} M$ подавляет активность БуХЭ на 72%.

Для амида **13** и имидазолонов **23-25**, **28**, **29**, **34**, **36** нами также определялись концентрации, ингибирующие холинэстеразы на 50% (IC₅₀) (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что (Z)-3-бензоил-5-бензилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (**28**) и (Z)-5(4-метоксибензилиден)-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (**29**) проявляют сравнительно высокую активность по отношению как к АХЭ, так и к БуХЭ. Отметим, что соединения **28** и **29** проявляют также сравнительно высокую специфичность по отношению к БуХЭ.

Таблица 1

Соедине-	Время	реакции,	Выход продукта, %				
ние	путь А	путь	путь В	путь А	путь	путь В	
		Б2			Б2		
23	40	20	40	65	93	84	
24	60	30	_	67	84	_	
25	60	40	40	65	94	89	
26	—	25	-	_	91	-	
27	60	25	_	71	83	_	
28	_	15	30	_	80	78	
29	100	45	75	57	89	86	
30	—	150	_	_	83	_	
31	—	50	_	_	52	_	
32	—	_	75	_	_	58	
33	40	30	_	52	79	_	
34	120	50	_	64	89	_	
35	40	25	-	64	90	-	
36	_	_	25	_	_	83	

Зависимость выходов 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов от путей синтеза *А и В* и время проведения реакции

Осуществлен докинг-анализ соединений **23, 24, 29, 34** как с АХЭ, так и с БуХЭ.

Полученные энергетические показатели – средняя энергия Гиббса (ΔG_{cp}) , комплексообразования конформеров исследуемых соединений свидетельствуют о том, что все соединения, кроме имидазолона **24**, проявляют сравнительно более высокие значения с БуХЭ, чем с АХЭ (табл.3). Отметим, что такая картина наблюдается также при сопоставлении данных специфичности соединений **23**, **24**, **29**, **34** (табл.2).

Для определения сродства исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ были рассчитаны константы связывания (K_c) с помощью данного уравнения:

$$\Delta G_{\rm exp} = -RT \ln \left(\frac{1}{K}\right); \ K = \exp^{\frac{-\Delta G_{\rm average}}{RT}}$$

где $\Delta G_{average}$ – энергия взаимодействия, R – газовая постоянная, T – абсолютная температура, K_c – константа связывания [11,12].

Полученные результаты констант связывания приведены в табл.3.

Таблица 2

Данные антихолинэстеразных свойств амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот (11-22) и 1,2,3-тризамещенных 5-имидазолонов (23-36) при концентрации 8×10⁻⁵M

Соединение	Ингибирование	Ингибирование	IC_{50} , nM ,	IC_{50} , nM ,	А/Б или
	АХЭ, %	БуХЭ,%	AXЭ (A)	БуХЭ (Б)	Б/А*
11	25	5	—	_	—
12	9	1	—	_	—
13	48	69	1900±100	1229±31	1.55-
14	24	0			Булэ
14	25	9			_
15	55	8			_
10	5	6	_	_	-
17	30	22	—		_
18	38	14	_	_	-
19	19	19	_	_	-
20	40	20	-	_	-
21	45	2	-	_	-
22	2	7	-		_
23	34	39	6913±230	6417±20	1.1-Бу- ХЭ
24	29	21	5278±278	6870±203	1.3- АХЭ
25	31	72	3814±110	1593±74	2.4-Бу- ХЭ
26	34	4	-	—	_
27	25	4	_	_	_
28	40	100	565±39	77±2	7-БуХЭ
29	62	86	698±71	63±12	11-Бу- ХЭ
30	47	35	-	_	-
31	38	42	-	—	_
32	31	35	_	_	_
33	45	30	_	_	—
34	31	43	8070±260	2012±345	4.01- БуХЭ
35	10	15	—	_	_
36	50	100	6110±110	926±74	6.6- Бу- ХЭ

*специфичность

Фермент	Биофиз. данные	Соединения							
		23	24	29	34				
АХЭ	$\Delta G_{cp.}$	-8.67±0.43	-7.84±0.39	-8.1±0.40	-7.28±0.36				
	K _c	$1.5 X 10^{6}$	6.3X10 ⁵	$1.8 \text{X} 10^5$	4.3X10 ⁵				
БуХЭ	$\Delta G_{cp.}$	-9.2±0.46	-7.78±0.39	-9.12±0.45	-10.14±0.50				
	K _c	5.0×10^{6}	4.7×10^{5}	4.4×10^{6}	2.4×10^{7}				

Биофизические показатели ($\Delta G_{cp.}$ – средняя энергия Гиббса (*ккал/моль*); К_с-константа связывания) взаимодействия соединений 23,24,29,34 с активными центрами ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы

Для выявления типов связывания исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ был проведен конформационный анализ, результаты которого приведены на рис. 1 и 2.

Необходимо отметить, что комплексообразование носит, в основном, гидрофобный характер, хотя для АХЭ у соединений **29** и **34** наблюдаются единичные водородные связи с консервативным аминокислотным остатком Туг341. Для АХЭ было идентифицировано 4 аминокислотных остатка, которые вовлечены в процесс комплексообразования. Такими являются Туг341, Trp286, Phe295 и Val294. Все перечисленные аминокислотные остатки входят в состав активного центра АХЭ, о чем свидетельствуют также литературные данные [13,14].

Полученные результаты конформационного анализа БуХЭ свидетельствуют о том, что, по сравнению с АХЭ, у БуХЭ водородные связи не обнаружены (рис.2.). Комплексообразование происходит за счет образования гидрофобных взаимодействий. В процесс взаимодействия соединений **23**, **24**, **29**, **34** вовлечены аминокислотные остатки Trp82, Tyr332, Leu286.

Известно, что Trp82 является одним из ключевых остатков, образующих "холинсвязывающую часть" каталитического центра сайта связывания для БуХЭ. Туr332 находится в периферийной зоне "горловины" активного центра. Он образует с другими аминокислотными остатками "периферийную анионную часть" и вовлечен в процесс идентификации нативного лиганда. Leu286 является одним из остатков "ацилсвязывающей части" каталитического центра БуХЭ [15-17].

Таким образом, согласно результатам докинг-анализа, все четыре соединения взаимодействуют с активным центром нативного лиганда мономеров АХЭ и БуХЭ.



Рис. 1. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ с исследуемыми соединениями **23**, **24**, **29**, **34**: серые пунктиры – гидрофобные взаимодействия, черные – водородные (в таблице серым обозначены аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования).



Рис.2. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания БуХЭ с исследуемыми соединениями **23**, **24**, **29**, **34**: серые пунктиры – гидрофобные взаимодействия (в таблице серым обозначены аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования).

Кандидаты **29** и **34** проявляют высокое сродство при комплексообразовании с БуХЭ. Результаты конформационного анализа свидетельствуют о том, что аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования, имеют критические значения при взаимодейстии с нативным лигандом. ИК-спектры соединений зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹Н получены на приборе Varian "Mercury 300" с рабочей частотой 300 $M\Gamma u$ в растворе ДМСО-d₆. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹Н приведены относительно сигнала внутреннего стандарта – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом TCX (на пластинках "AlugramXtraSILG/UV)" в системе растворителей бензол-метанол, 5:2, проявление – УФ лучи. Температуры плавления определены на микростолике "Boetius".

Оксазолоны **1-6** с экзоциклической двойной связью получены по методу [18].

Анилиды N-замещенных α,β-дегидроаминокислот (11-13, 16-21). К раствору 6 *ммолей* ненасыщенного 5(4H)-оксазолона в 10 *мл* этилацетата добавляли 6 *ммолей* амина и кипятили с обратным холодильником в течение 60-120 *мин*. Далее к реакционной смеси добавляли 50 *мл* эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из 50% этанола.

Анилид N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (11). Продолжительность реакции 60 *мин*, выход 81%, т. пл. 257-258°С, R_f0.80. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 1648 (C=O амидный), 3274 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 7.00-7.06 м (1H, Ar), 7.10 с (1H, C=CH), 7.25-7.40 м, (5H, Ar), 7.44-7.58 м (3H, Ar), 7.61-7.66 м (2H, Ar), 7.74-7.79 м (2H, Ar), 8.04-8.10 м (2H, Ar), 9.97 уш. с (1H, NH), 10.07 с (1H, NH). Найдено, %: С 77.46; Н 5.70; N 8.03. С₂₂H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.18; Н 5.30; N 8.18.

4-Метоксианилид N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (12). Продолжительность реакции 90 *мин*, выход 91%, т. пл. 210-213°С, R_f 0.70. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1645 (C=O амидный), 3274 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.78 с (3H, OCH₃), 6.79-6.84 м (2H, C₆H₄), 7.10 уш. с (1H, C=CH), 7.24-7.38 м (3H, Ar), 7.43-7.56 м (3H, Ar), 7.59-7.68 м (4H, Ar), 8.03-8.08 м (2H, Ar), 9.89 с (1H, NH), 9.90 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 74.33; H 5.26; N 7.73. $C_{23}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.18; H 5.41; N 7.52.

4-Броманилид N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (13). Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 75%, т. пл. 245-248°С, R_f 0.51. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1641 (C=O амидный), 3236 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.06 с (1H, =CH), 7.26-7.42 м (5H), 7.43-7.57 м (3H), 7.60-7.65 м (2H), 7.72-7.77 м (2H), 8.03-8.08 м (2H, Ar-H), 9.98 уш. с (1H, NH), 10.24 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.88; H 4.29; Br 19.16; N 6.47. С₂₂H₁₇N₂O₂Br Вычислено, %: С 62.72; H 4.07; Br 18.97; N 6.65.

N-Бензоил-α,β-дегидрофенилаланил-п-аминобензойная кислота (14). Синтез осуществлен согласно [9]. Выход 85%, т. пл. 214-217°С, R_f

0.31. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1693 (C=O амидный), 3303 и 3383 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м д.: 7.09 уш. с (1H, C=CH), 7.26-7.40 м (3H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.61-7.66 м (2H, Ar), 7.84-7.94 м (4H, C₆H₄), 8.03-8.09 м (2H, Ar), 10.00 с (1H, NH), 10.37 с (1H, NH), 12.23 ш (1H, COOH). Найдено, %: C 71.64; H 4.81; N 7.46. C₂₃H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: C 71.49; H 4.69; N 7.25.

Этиловый эфир N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланил-п аминобензойной кислоты (15). Синтез осуществлен согласно [9]. Выход 82%, т. пл. 204-207°С, R_f 0.42. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1642 (С=О амидный), 3255 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гų*: 1.41 т (3H, J= 7.1, CH₃), 4.33 к (2H, J=7.1, OCH₂), 7.08 уш. с (1H, C=CH), 7.27-7.40 м (3H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.62-7.67 м (2H, Ar), 7.87-7.95 м (4H, C₆H₄), 8.04-8.09 м (2H, Ar), 10.02 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.13; H 5.61; N. 6.84. C₂₅H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 72.45; H 5.35; N 6.76.

Бензиламид N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (16) получен при коматной температуре. Продолжительность реакции 24 *ч*, выход 86%, т. пл. 177-180°С, R_f 0.48. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1639 (С=О амидный), 3265 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *Гц*: 4.45 д (2H, J= 6.1, CH₂), 7.16-7.38 м (8H, Ar), 7.20 с (1H, CH=C), 7.43-7.59 м (5H, Ar), 8.02-8.08 м (2H, Ar), 8.45 т (1H, J=6.1, <u>NH</u>CH₂), 9.76 с (1H, NH). Найдено, %: С 77.24; H 5.49; N 7.93. C₂₃H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 77.51; H 5.66; N 7.86.

Анилид N-бензоил-О-метил-α,β-дегидротирозина (17). Продолжительность реакции 90 *мин*, выход 83%, т. пл. 273-275°С, R_f0.73. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 1646 (C=O амидный), 3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 6.86-6.91 м (2H, C₆H₄), 6.98-7.04 м (1H, Ar), 7.10 уш. с (1H, C=CH), 7.23-7.29 м (2H, Ar), 7.44-7.56 м (3H, Ar), 7.56-7.61 м (2H, C₆H₄), 7.72-7.76 м (2H, Ar), 8.05-8.10 м (2H, Ar), 9.87 уш. с (1H, NH), 9.95 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.43; H 5.11; N 7.73. C₂₃H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 74.18; H 5.41; N 7.52.

4-Метоксианилид-N-бензоил-*О***-метил-α,***β***-дегидротирозина (18).** Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 61%, т. пл. 234-237°С, R_f 0.41. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1646 (С=О амидный), 3214 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.77 с (3H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 6.77-6.82 м (2H, C₆H₄), 6.84-6.89 м (1H, C₆H₄), 7.11 с (1H, C=CH), 7.44-7.53 м (3H, C₆H₅), 7.54-7.59 м (2H, C₆H₄), 7.60-7.65 м (2H, C₆H₄), 8.03-8.08 м (2H, *opmo*-C₆H₅), 9.77 уш. с (1H, NH), 9.80 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 71.94; H 5.29; N 7.15. C₂₄H₂₂N₂O₄ Вычислено, %: С 71.63; H 5.51; N 6.96.

4-Броманилид-N-бензоил-О-метил-α,β-дегидротирозина (19). Продолжительность реакции 45 *мин*, выход 74%, т. пл. 230-232°С, R_f 0.36. ИК-спектр, v, *см⁻¹*: 1640 (С=О амидный), 3241 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 6.86-6.91 м (2H, C₆H₄OMe), 7.06 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H, C₆H₄Br), 7.44-7.56 м (3H, *мета, napa*-C₆H₅), 7.56-7.61 м (2H, C₆H₄OMe), 7.70-7.75 м (2H, C₆H₄Br), 8.04-8.09 м (2H, 168 *орто*-С₆Н₅), 9.90 уш. с (1H, NH), 10.14 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 61.44; H 4.49; Br 17.96; N 6.03. С₂₃Н₁₉N₂O₃Br Вычислено, %: С 61.21; H 4.24; Br 17.70; N 6.21

Анилид N-бензоил-4-бром-α,β-дегидрофенилаланина (20). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 87%, т. пл. 270-273°C, R_f 0.45. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1645 (C=O амидный), 3251 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.97-7.03 м (1H, *napa*-C₆H₅), 7.03 с (1H, =CH), 7.21-7.29 м (2H, *меma*-C₆H₅), 7.42-7.56 м (7H, Ar), 7.70-7.75 м (2H, *opmo*-Ar), 8.00-8.05 м (2H, *opmo*-Ar), 9.93 уш. с (1H, NH), 10.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.98; H 4.26; Br 19.27; N 6.43. C₂₂H₁₇N₂O₂Br Вычислено, %: С 62.72; H 4.07; Br 18.97; N 6.65.

Анилид 4-метоксибензоил- α , β -дегидрофенилаланина (21). Продолжительность реакции 120 *мин*, выход 88%, т. пл.220-223°С, R_f 0.56. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1669 (С=О амидный), 3230 (NH). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 6.94-6.99 м (2H, C₆H₄), 6.99-7.04 м (1H, Ar), 7.05 уш. с (1H, C=CH), 7.23-7.38 м (5H, Ar), 7.59-7.64 м (2H, Ar), 7.71-7.76 м (2H, Ar), 7.99-8.04 м (2H, C₆H₄), 9.78 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.36; H 5.12; N 7.80. C₂₃H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 74.18; H 5.41; N 7.52.

Анилид 4-бромбензоил-α,β-дегидрофенилаланина (22). Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 72%, т. пл.237-240°С, R_f 0.32. ИКспектр, v, *см*⁻¹: 1640 (C=O амидный), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.00-7.06 м (1H, *napa*-C₆H₅), 7.05 с (1H, =CH), 7.24-7.31 м (2H, *мета*-C₆H₅), 7.44-7.58 м (7H, Ar), 7.72-7.77 м (2H, Ar), 8.01-8.07 м (2H, Ar), 9.97 уш. с (1H, NH), 10.10 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.53; H 4.33; Br 19,21; N 6.47. C₂₂H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: С 62.72; H 4.07; Br 18.97; N 6.65.

1,2,4-Тризамещенные имидазол-5-оны. А) К раствору 2 *ммолей* ненасыщенного 5(4H)-оксазолона в 10 *мл* ДМФА добавляли 2 *ммоля* амина, 0.65 г (0.76 *мл*, 6 *ммолей*) ТМХС и 0.20 г (0.30 *мл*, 2 *ммоля*) триэтиламина и кипятили с обратным холодильником в течение 40-120 *мин*. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 90 *мл* воды, оставляли на 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

Б) К раствору З *ммолей* анилида в 10 *мл* ДМФА добавляли 1.45 г (1.85 *мл*, 9 *ммолей*) ГМДС и кипятили с обратным холодильником в течение 20-150 *мин*. После охлаждения к реакционной смеси добавляли разбавленный раствор соляной кислоты до pH 2, оставляли на 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

В) К раствору 2 *ммолей* ненасыщенного 5(4Н)-оксазолона в 10 *мл* ДМФА добавляли 2 *ммоля* амина, кипятили с обратным холодильником в течение 15-45 *мин*, затем добавляли 0.96 г (1.27 *мл*, 6 *ммолей*) ГМДС и продолжали кипячение еще в течение 15-30 *мин*. После охлаждения к

реакционной смеси добавляли разбавленный раствор соляной кислоты до pH 2, оставляли на 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

(**Z**)-**5-Бензилиден-3,2-дифенил-3,5-дигидро-4***Н***-имидазол-4-он** (**23**). А) Продолжительность реакции 40 *мин*, выход 65%. Б2). Продолжительность реакции 20 *мин*, выход 93%. В). Продолжительность реакции 40 (20+20) *мин*, выход 84%. Т. пл. 190-193°*C*, R_f0.82. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1717 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.16-7.21 м (2H, Ar), 7.20 уш. с (1H, C=CH), 7.30-7.48 м (9H, Ar), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 8.27-8.32 м (2H, Ar). Найдено, %: С 81.63; H 4.77; N 8.47. С₂₂H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 81.46; H 4.97; N 8.63.

(**Z**)-**5-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4***H*имидазол-4-он (24). А) Продолжительность реакции 60 *мин*, выход 67%. Б2). Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 84%., т. пл. 187-190°С, R_f 0.62. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1721 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 6.92-6.98 м (2H, C₆H₄), 7.07-7.12 м (2H, C₆H₄), 7.17 уш. с (1H, C=CH), 7.32-7.48 м (6H, Ar), 7.56-7.61 м (2H, Ar), 8.26-8.31 м (2H, Ar). Найдено, %: С 78.17; H 5.36; N 7.64. C₂₃H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; H 5.12; N 7.90.

(**Z**)-5-Бензилиден-3-(4-бромфенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*имидазол-4-он (25). А) Продолжительность реакции 60 *мин*, выход 65%. Б2). Продолжительность реакции 40 *мин*, выход 94%, В). Продолжительность реакции 40 (20+20) *мин*, выход 89%. Т. пл. 192-195°*C*, R_f 0.78. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1733 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.10-7.15 м (2H, C₆H₄Br), 7.21 с (1H, C=CH), 7.35-7.51 м (6H, Ar), 7.54-7.60 м (4H, Ar), 8.26-8.31 м (2H, Ar). Найдено, %: С 65.73; H 3.81; Br 20.02; N 6.71. C₂₂H₁₅N₂OBr Вычислено, %: С 65.52; H 3.75; Br 19.81; N 6.95.

(**Z**)-4-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*Н*-имидазол-1ил)бензойная кислота (26). Б2) Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 91%. Т. пл. 295-296°С, R_f 0.41. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1723 (С=Оцикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 7.23 уш. с (1Н, С=СН), 7.23-7.28 м (2Н, C₆H₄), 7.33-7.50 м (6Н, Ar), 7.53-7.57 м (2Н, Ar), 8.02-8.06 м (2Н, C₆H₄), 8.27-8.32 м (2Н, Ar), 12.54 ш (1Н, СООН). Найдено, %: С 74.61; Н 4.55; N 7.83. C₂₃H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74.99; Н 4.38; N 7.60.

Этиловый эфир (Z)-4-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (27). А) Продолжительность реакции 60 *мин*, выход 71%. Б2) Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 83%. Т.пл. 165-167°С, R_f 0.85. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1709 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., *Гц*: 1.40 т (3H, J=7.1, CH₃), 4.36 к (2H, J=7.1, OCH₂), 7.23 уш. с (1H, C=CH), 7.26-7.30 м (2H, C₆H₄), 7.33-7.51 м (6H, Ar), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 8.03-8.07 м (2H, C₆H₄), 8.27-8.32 м (2H, Ar). Найдено, %: С 75.93; Н 5.26; N 6.95. С₂₅Н₂₀N₂O_{3.} Вычислено, %: С 75.74; Н 5.09; N 7.07.

(**Z**)-**3**-Бензил-**5**-бензилиден-**2**-фенил-**3**,**5**-дигидро-4*H*-имидазол-**4**он (**28**). Б2) Продолжительность реакции 15 *мин*, выход 80%, В). Продолжительность реакции 30 (15+15) *мин*, выход 78%. Т. пл. 147-149°С, R_f 0.91. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1716 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.95 с (2H, CH₂), 7.09-7.14 м (2H, Ar), 7.19 с (1H, C=CH), 7.21-7.31 м (3H, Ar), 7.35-7.56 м (6H, Ar), 7.67-7.72 м (2H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar). Найдено, %: С 81.85; H 5.61; N 8.02. С₂₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 81.63; H 5.36; N 8.28.

(**Z**)-5-(**4**-Метоксибензилиден)-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (29). А) Продолжительность реакции 100 *мин*, выход 57%. Б2) Продолжительность реакции 45 *мин*, выход 89%. В) Продолжительность реакции 75 (45+30) *мин*, выход 86%. Т. пл. 160-163°С, R_f 0.90. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1713 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 6.96-7.01 м (2H, C₆H₄), 7.15-7.19 м (2H, Ar), 7.17 уш. с (1H, С=CH), 7.29-7.47 м (6H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar), 8.25-8.30 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 77.69; H 5.34; N 7.55. C₂₃H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; H 5.12; N 7.90.

(**Z**)-**5**-(**4**-Метоксибензилиден)-**3**-(**4**-метоксифенил)-**2**-фенил-**3**,**5**дигидро-4*H*-имидазол-**4**-он (**30**). Б2) Продолжительность реакции 150 *мин*, выход 83%. Т. пл. 195-198°С, R_f 0.84. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1710 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 6.91-7.00 м (4H, C₆H₄OMe), 7.05-7.10 м (2H, C₆H₄OMe), 7.14 с (1H, C=CH), 7.30-7.36 м (2H, *мета*-C₆H₅), 7.40-7.46 м (2H, *napa*-C₆H₅), 7.54-7.58 м (2H, *орто*-C₆H₅), 8.24-8.29 м (2H, C₆H₄OMe). Найдено, %: С 75.23; H 5.60; N 7.03. C₂₄H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 74.98; H 5.24; N 7.29.

(**Z**)-**3**-(**4**-Бромфенил)-**5**-(**4**-метоксибензилиден)-**2**-фенил-**3**,**5**-дигидро-4*H*-имидазол-**4**-он (**31**). Б2) Продолжительность реакции 50 *мин*, выход 52%. Т. пл. 190-193°С, R_f 0.51. ИК-спектр, *v*, *см*⁻¹: 1716 (С=Оцикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 6.96-7.01 м (2H, C₆H₄OMe), 7.08-7.13 м (2H, C₆H₄Br), 7.18 с (1H, C=CH), 7.33-7.40 м (2H, Ar), 7.43-7.49 м (1H, *napa*-C₆H₅), 7.52-7.58 м (4H, Ar), 8.24-8.29 м (2H, Ar). Найдено, %: С 63.91; H 3.75; Br 18.59; N 6.71. C₂₃H₁₇N₂O₂Br Вычислено, %: С 63.75; H 3.96; Br 18.44; N 6.46.

(**Z**)-3-Бензил-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (32). В) Продолжительность реакции 75 (45+30) *мин*, выход 48%. Т. пл. 150-152°С, R_f 0.76. ИК-спектр, v, *см*⁻¹ : 1709 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, *м. д.*: 3.86 с (3H, OCH₃), 4.93 с (2H, CH₂), 6.92-6.97 м (2H, C₆H₄), 7.08-7.13 м (2H, *opmo*-C₆H₅), 7.16 с (1H, C=CH), 7.18-7.31 м (3H, C₆H₅), 7.41-7.54 м (3H, C₆H₅), 7.65-7.70 м (2H, *opmo*-C₆H₅), 8.21-8.26 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 78.41; H 5.63; N 7.35. С₂₄H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 78.24; H 5.47; N 7.60.

(**Z**)-**5**-(**4-Бромбензилиден**)-**2**,**3**-дифенил-**3**,**5**-дигидро-4H-имидазол-4-он (33). А) Продолжительность реакции 40 *мин*, выход 52%. Б2) Продолжительность реакции 30 *мин*, выход 79%. Т. пл. 188-191°С, R_f 0.76. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1724 (С=О-цикл).Спектр ЯМР ¹H, δ, *м. д*.: 7.16-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, =CH), 7.30-7.37 м (2H, Ar), 7.40-7.49 м (4H, Ar), 7.51-7.61 м (4H, Ar), 8.21-8.26 м (2H, Ar). Найдено, %: С 65.79; H 3.64; Br 20.03; N 6.68. С₂₂H₁₅BrN₂O. Вычислено, %: С 65.52; H 3.75; Br 19.81; N 6.95.

(**Z**)-5-Бензилиден-2-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,5-дигидро-4*H*имидазол-4-он (34). А) Продолжительность реакции 120 *мин*, выход 64%, Б2) Продолжительность реакции 50 *мин*, выход 89%. Т. пл. 180-183°С, R_f 0.81. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1714 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 6.96-7.01 м (2H, C₆H₄), 7.15-7.19 м (2H, Ar), 7.17 уш. с (1H, C=CH), 7.29-7.47 м (6H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar), 8.25-8.30 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 77.63; H 5.34; N 7.72. C₂₃H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; H 5.12; N 7.90.

(**Z**)-**5-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-3-фенил-3,5-дигидро-4***H*имидазол-4-он (35). А) Продолжительность реакции 40 *мин*, выход 64%. Б2) Продолжительность реакции 25 *мин*, выход 90%. Т. пл. 254-257°С, R_f 0.51. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1724 (С=О-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, *м. д*.: 7.15-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, =CH), 7.30-7.37 м (2H, Ar), 7.40-7.49 м (4H, Ar), 7.51-7.61 м (4H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar). Найдено, %: С 65.81; H 3.55; Br 20.04; N 7.21. C₂₂H₁₅N₂OBr Вычислено, %: С 65.52; H 3.75; Br 19.81; N 6.95.

(**Z**)-3-Бензил-5-бензилиден-2-(3-нитрофенил)-3,5-дигидро-4*H*имидазол-4-он (36). В) Продолжительность реакции 25 (10+15) *мин*, выход 83%. Т. пл. 180-183°С, R_f 0.85. ИК-спектр, v, *см*⁻¹: 1717 (С=Оцикл). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., *Гц*: 5.00 с (2H, CH₂), 7.11с (1H, CH=C), 7.15 с (1H, Ar), 7.22-7.31 м (4H, Ar), 7.40-7.48 м (3H, Ar), 7.74 д д (1H, J=8.2, J=7.8, 5-HC₆H₄), 8.13 д д д (1H, J=7.8, J=1.6, J=1.1, C₆H₄), 8.23-8.28 м (2H, C₆H₅), 8.36 ддд (1H, J=8.2, J=2.2, J=1.1, C₆H₄), 8.48 д д (1H, J=2.2, J=1.6, 2-HC₆H₄). Найдено, %: С 72.38; H 4.11; N 11.29. C₂₃H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 72.05; H 4.47; N 10.96.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений (11-36). Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [19]. В исследованиях применяли эритроцитарную АХЭ и плазменную БуХЭ человека. Измерения проводились в термостатируемой ячейке спектрофотометра "Specord UV-Vis" при 412 *нм*. В опытах реакционная среда в 2.5 *мл* конечного объема содержала реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода – 1.25 *мл*, фосфатный буфер 0.1M - 1 *мл*, pH 7.6±0.1, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005M - 0.02 *мл*, ацетилтиохолин (АТХ) 0.005 M - 0.005 *мл*, соответствующий фермент – 172

0.01 *мл* и исследуемое вещество 0.01 *М* (в ДМСО) – 0.02 *мл*. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и ДТНБ, инкубировали 10 *мин* при 25°С, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ и смесь инкубирования 20 *мин* при 25°С и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность соединения определяли следующей формулой:

ингибирование, % = $\frac{\text{конг} - \text{тест}}{\text{конг}} \times 100$,

где контроль – разница поглощений двух измерений контрольного опыта; тест – разница поглощений двух измерений тестового опыта.

Значения концентраций некоторых амидов N-замещенных α , β -дегидроаминокислот и 4-имидазолонов, ингибирующие холинэстеразы на 50% (IC_{50%}), определены по методу [18].

Молекулярные модели. Для создания молекулярных 3D моделей исследуемых соединений была использована программа MarvinSketch версии 15.2.2.0 [20]. Пространственная оптимизация моделей проводилась с учетом симметрии $C_{(II)}$ кольца [21]. Для нормализации и стабилизации 3D структур был использован программный пакет UCSF Chimera [22]. *Insilico* прогноз биологической активности, на основе анализа структура–активность, проводили с помощью онлайн платформы Passonline [23].

Молекулярные модели мономеров АХЭ и БуХЭ были взяты из банка данных RCSB с идентификационными номерами [PDBID:4PQE] и [PDBID:1P0I], соответственно [24].

Докинг-анализ. Для проведения докинг-анализа использовали программные пакеты AutoDock Vina и AutoDock Tools [25]. Докинг-анализ проводился с использованием метода "слепой способ". Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 10-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций, для каждого соединения с размерами виртуального бокса $60 \times 70 \times 54$ и объемом пространственного поиска, не превышающим 27000 $Å^3$. Значение континума исчислений равно 500.

Конформационный анализ. Для выявления типов связывания при комплексообразовании исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ использовалась программа LigPlotplus версии v.2.1. Данная программа применяется для анализа и визуализации водородных и/или гидрофобных типов взаимодействий между лигандом и мишенью [26].

Статистический анализ результатов. Кластерный анализ полученных пространственных и энергетических значений комплексообразования лиганд-мишень проводился методом k-средних с использованием онлайн инструмента ClastVis [27]. Статистический анализ результатов исследования проводился на основе комплексного применения стандартных статистических методов, включающих вычисления стандартных отклонений, средних значений, стандартных средних ошибок.

ՍԻԼԻԼԱՑՆՈՂ ԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՄԲ 1,2,4-ԵՌՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5-ԻՄԻԴԱԶՈԼՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՈՐՈՇ ՄՈՏԵՑՈԻՄՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՜ԱԿԱԽՈԼԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՑԻՆ ԱԿՏԻՎՈԻԹՅԱՆ ՈԻՍՈԻՄՆԱՍԻՐՈԻՄԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈԻԶՅԱՆ, Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ, Լ. Ս. ৲ՈԻՆԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ৲ՈՎ৲ԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ա. Տ. ՄԱԿԻՉՅԱՆ

Ուսումնասիրված են 1,2,4-եռտեղակալված 5-իմիդաղորոնների սինթեգի տարբեր մոտեցումներ չՀադեցած 5(4H)-օքսաղոլոնների կամ N-տեղակալված α,β -դեՀիդրոամինախքուների փոխազդեցությամբ այնպիսի սիլիլացնող ադենտների Հետ, ինչ-պիսիջ են եռմենթիլքլորսիլանը կամ 1,1,1,3,3,3-Հեքսամենթիլդիսիլազանը: Ցույց է տրված նպատակային 5-իմիդաղոլոնների սինթեգի Հնարավորությունը չՀադեցած 5(4H)-օքսազոլոններից Համապատասխան ամիդի առաջացմամբ և վերջինիս դեՀիդրատացմամբ մեկ փորձանոթի մեջ: Ուսումնասիրված են սինթեզված N-տեղակալված α,β -դեՀիդրասմինաթեթուների ամիդների և Համապատասխան իմիդազոլոնների Հակախոլինչսթերապյին Հատկությունները ինչպես ացեթերլիսոլինչսթերազի (ԱԽԷ), այնպես էլ բուտիրիլիսոլինչսթերազի (ԲուԽԷ) Հանդեպ: Ցույց է տրված, որ Հետազոտվող միացությունները Հիմնականում ցուցաբերում են ընտրողականություն ԲուԽԷ-ի Հանդեպ: Բերված են որոչ 5-իմիդաղոլոնների դոկինդ-անալիզի արդյունքները ինչպես ԱԽԷ-ի, այնպես էլ ԲուԽԷ-ի մոնոմերների Հետ:

SOME SYNTHESIS APPROACHES OF 1,2,4-TRISUBSTITUTED 5-IMIDAZOLONES WITH APPLICATION OF SILILATING AGENTS AND INVESTIGATION OF THEIR ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY

V. O. TOPUZYAN, V. M. GHAZOYAN, L. S. HUNANYAN, A. A. HOVHANNISYAN, L. Kh. GALSTYAN and A. T. MAKICHYAN

The Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: vtop@web.am Russian-Armenian (Slavonic) University Yerevan State University

There were explored different synthesis approaches of 1,2,3-trisubstituted 5imidazolones by interaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones or amides of N-substituted α,β -dehydroamino acides with sililating agens as trimethylchlorosilane and 1,1,1,3,3,3hexamethyldisilazane. There was installed opportunity of synthesis of target 5imidazolones from unsaturated 5(4H)-oxazolones by implementation of the formation stage of the corresponding amide and the process of its dehydratation "one pot". There were explored anticholinesterase properties of sinthesised amides of N-substituted α,β dehydroaminoacides and corresponding 5-imidazolones by acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). There was determined, that explored compounds basically show specificity to BuChE. There were given datas of docking-analysis of some 5-imidazolones with the monomers of AChE and BuChE.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] El-Aal E.A., Fattah H.A., Osman N., Seliem I. // J. Chem.Pes., 2016, v.40, p. 47.
- [2] Chopra B., Dhingra A.K., Kapoor R.P., Parsad D.N. // Der PharmaChemica, 2015, v.7, p.145.
- [3] Sadula A., Peddaboina U.R., Subhashini P.N.J. // Med Chem Res., 2015, v.24, p. 851.
- [4] El-Saghier A.M., Alwedi E.F., Fawzy N.M. // J. Heteroc.Chem., 2012, v.49, p.664.
- [5] Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2004, т. 40, с.1692.
- [6] Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // ЖОрХ, 2018, т. 54, с.1355.
- [7] Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Hovhannisyan G.Sh., Hovhannisyan A.A. // Chem. J. of Armenia, 2018, v.71, N4, p. 551.
- [8] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А. // ЖОрХ, 2007, т. 43, с. 870.
- [9] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2007, т. 43, с. 936.
- [10] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2008, т. 44, с. 474.
- [11] Базаров И. Термодинамика. М., Высшая школа, 1991, 376 с,
- [12] Ландау Л., Лифшиц Е. Статистическая физика. Часть 1. Издание 3-е, дополненное. М., Наука, 1976. -584 с.
- [13] Ordentlich A., Barak D., Kronman C. // J. Biol Chem., 1996, v.271, p. 11953.
- [14] Dvira H., Silmanb I., Harela M. // Chemico-Biological Interactions, 2010, v.187, p. 10.
- [15] Bajda M., Więckowska A., Hebda M. // Int. J. Mol. Sci., 2013, v.14, p. 5608.
- [16] Lockridge O. // Pharmacology & Therapeutics, 2015, v. 148, p.34.
- [17] Bernardi A., Kirschner K., Faller R. // Biophysical Journal, 2018, v. 114, p.47.
- [18] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, с.369.
- [19] Ellman G., Courtney K., Andres V.Jr., Feather-Stone R. // Biochem. Pharm., 1961. v.7, p.88.
- [20] Evans M., Moore J. // J. Chem. Educ., 2011, v.88 (6), p.764.
- [21] Petrich J., Gordon M., Cagle M. // J. Phys. Chem., 1998, v. 102, p. 1647.
- [22] Pettersen E., Goddard T., Huang C. // J Comput Chem, 2004, v.25, p.1605. Doi:10.1002/jcc.2008
- [23] Filimonov D., Lagunin A., Gloriozova T. // Chem Heterocycl., Comp 2014, v. 50, p. 444.
- [24] www.rcsb.org
- [25] Trott O., Olson A. // J Comput Chem., 2010, v.31, p. 455.
- [26] Laskowski R., Swindells M. // J. Chem. Inf. Model., 2011, v. 51, p. 2778.
- [27] Metsalu T., Vilo J. // Nucleic Acids Research, 2015, v. 43, p.566.

ՏԱՅԱՍՏԱՆԻ ՏԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Տայասփանի քիմիական հանդես Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

ХИМИЯ ПОЛИМЕРОВ

UDC 541(127+64):547.39

SYNTHESIS OF POLYACRYLAMIDE HYDROGELS WITH RESCRIBED PROPERTIES BY THE METHOD OF FRONTAL POLYMERIZATION

A. O. TONOYAN, A. Z. VARDERESYAN, D. S. DAVTYAN, A. G. KETYAN, A. H. MINASYAN and S. P. DAVTYAN

National Polytechnic University of Armenia 105, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia E-mail: atonoyan@mail.ru

In the last few decades polyacrylamide hydrogels (PAH) are one of the most relevant and sought-after research topics in a variety of scientific disciplines: chemistry, physics, biology, medicine, etc. PAHs are cross-linked polymeric structures capable of swelling and shrinking by absorbing and releasing a large amount of moisture without degradation of the original form. Due to these properties PAHs are necessary in agriculture, bioengineering, pharmacology, medicine, cosmetology, plastic surgery, design of general hygiene products, including diapers, etc.

The presented work is devoted to the study of the kinetics and macrokinetics of the synthesis of PAGs by the frontal polymerization method with the possibility of obtaining a product with prescribed properties. The work shows that the proposed method enables to control the process and, accordingly, provides the properties of the resulting PAHs according to the prescribed requirements of the absorption and release of water (from 0,2 g to 5000 g of water per 1 g of dry hydrogel), and the required physical and mechanical properties – elasticity, mechanical elasticity, ability to withstand high mechanical loads without crumbling.

We note in particular that in contrast to the currently traditional methods of PAH synthesis the proposed method provides the absolute ecological product safety completely free of even traces of residual poisonous monomer – acrylamide.

Figs. 10, references 32.

Introduction

It is known that in the last few decades polymer hydrogels have been of great interest for the international scientific community in relation to their broad range of possibilities of application in various fields of national economy. It should be noted that there is a large number of academic literature on the subject of synthesis and study of the properties of PAHs [1].

Hydrogels can be obtained on the basis of various polymers and copolymers with different additives, including nanosized, in order to control the absorption and release of water and active substances in accordance with the required physico-mechanical properties [2].

From the data available to date it can be concluded that PAHs have better properties compared to others, both in their absorbability and release of water and active substances, and in the required physico-mechanical properties [3].

As already noted PAHs are traditionally obtained in two stages (Figure 1) - the synthesis of linear polyacrylamide and further cross-linking of the linear macromolecules to form a three-dimensional cross-linked structure of polyacrylamide.



Fig. 1. Two-stage scheme of hydrogel synthesis.

Apart from the traditional methods, it is natural to search for more accessible and economic methods for PAH synthesis. At present, an unconventional method for polymer synthesis, termed frontal polymerization (FP), is of particular interest in many countries. The method was established in the early 70s of the last century on the basis of the studies in the field of adiabatic polymerization in combination with autowave processes, in Russia, Akademgorod, Chernogolovka; there it was virtually exclusively studied until 1991 [4-20], and only after then FP started to spread in USA, followed by many other countries of the world [21].

From numerous countries many scientists were involved in the study on the patterns of synthesis of various hydrogels, in particular, PAHs by the method of FP due to its high cost- and energy-effectiveness and environmental soundness [22-30]. Comparing to the traditional methods of hydrogel synthesis, FP really proved to be more advantageous, at least due to the fact that it proceeds in one phase, much faster and yields better results. The process is more economically advantageous, the process is more profitable, since it proceeds through the release of the heat.

It has been shown that besides the technological profits of the process proceeding in one phase, the method is more economically advantageous because it takes place due to the heat released as a result of the exothermic polymerization, and does not need additional heat supply from outside. Furthermore, FP is easy in implementation and, more importantly, hydrogels obtained by this method, are better in their performance than those obtained by the traditional methods.

However, here it is important to focus on a crucial detail inherent in FP which is practically necessary, and the violation of which may lead to significant problems. The fact is that unlike the traditional methods of polymerization, the specificity of FP consists in the implementation of the process not throughout the entire volume, but lengthwise the reaction ampoule by the mechanism of autowave propagation of a process from one end to the other [24-30]. And this specificity dictates the necessary conditions for each particular case of polymerization, and therefore, thorough theoretical and experimental studies on the implementation of the process are necessary, taking into account all the kinetic and macrokinetic parameters accompanying the process. Since during FP the establishment of a sustained (stable) stationary wave propagation occurs in the direction of wave propagation (along the reaction ampoule) autowave propagation transitions from one condition to another may occur depending on the effects of various kinetic and macrokinetic factors. As a result, such a change in wave nature before the establishment of the optimal propagation rate affects the properties of the resulting product.

The purpose of this work was to study the possibilities of synthesis of PAHs with prescribed properties by the method of FP, along with the possibilities of their regulation according to the requirements of the product.

Experimental section

The experiments on the study of the kinetics of non-isothermal adiabatic polymerization were carried out in an adiabatic calorimeter; the results were compared with the temperature profiles of a process occurring in an autowave propagation mode by the known method of FP [31]. The process was carried out by initiating the front from top to bottom along the reaction ampoule. Reagents: acrylamide (AAm), sodium acrylate (Na acrylate), potassium persulfate, N,N'-methylenebisacrylamide purchased from Aldrich, local bentonite. The front velocity was measured along the direction of the reaction process by means of a thermocouple inserted in the recess holes on the glass reaction ampoule. The phisico-mechanical properties of the
products were analyzed by Direvatograph Q-1500D, Roman spectroscopy and gel-chromatography.

Results and discussion

As it was mentioned above, during FP a front velocity change is possible, which dramatically affects the product properties. Hence, there is a need to maintain the process' steady modes – the stationarity of the reaction front over the entire cycle of the ongoing process. Failure to incorporate the specified factors may lead to non-reproducibility of the product properties, and make it impossible to synthesize hydrogels with prescribed properties.

In Fig. 2 the temperature profiles of acrylamide, sodium acrylate and initiator- potassium persulfate FP are presented.



Fig. 2. Temperature profiles of stationary FP (AAm, Na acrylate, potassium persulfate).

As seen in Fig. 2, the temperature profiles are unchanged both in space and time, which indicates a stationary front which, in turn, ensures the homogeneity of hydrogel properties, $T_{lim}=93$ °C (the temperature limit of heating).

In this respect, it must be noted that the establishment of the stationarity occurs after a certain period of time after initiating the front. If, when taking samples for physico-mechanical analysis, the primary part of the gel is not removed the properties of the product will be distorted due to its addition to the total mass. Below is the scheme of the establishment of stationarity in the synthesis of PAHs, which represents the temperature change profiles and the degrees of conversion in the direction of the polymerization front. As shown, the stationarity is established in 2-3 cm, along the length of the reaction ampoule.

Naturally, in the layers adjacent to the beginning of the ampoule the heating occurs on account of an external source of heat that leads to an unsteady polymerization in these layers. As the reaction proceeds, heat is released that is further transferred to the neighboring layers where polymerization process is initiated, and thus, at a distance of 2-3 *cm* from the beginning of the reaction ampoule the external source no longer plays a

significant role in the ongoing process. Hereinforth, the propagation of the polymerization front takes places on account of the exothermicity of the polymerization reaction, and a stationary condition is established.

In stationary conditions the degree of conversion, the temperature of maximal heating and the velocity of the front remain unchanged along the entire length of the reaction ampoule.



Fig. 3. Profiles of (a) temperature and (b) concentration changes of FP in the direction of the reaction front.

It is clear that the properties of the product will differ depending on the zone from which the samples are taken, and if the product is analyzed as a single whole the results will not correspond to reality, and from experiment to experiment with the same kinetic and macrokinetic conditions the results will be non-reproducible.

In the light of foregoing the following study was made in order to prevent non-reproducibility of data on the gel properties. Fig. 4 shows the kinetic curves of the absorption and release of water for the gel segments from the same sample in different zones of the reaction ampoule.



Fig. 4. Kinetic curves of the absorption and release of water for the gel segments from the same sample of PAH (b).

The study of the kinetics of the absorption and release of water of the obtained hydrogels was carried out in light of the above, i.e. the samples were taken only from the zone where FP proceeded in a stationary mode.

PAHs with different concentration ratios of monomers (AAm, Na acrylate) were synthesized by FP. The concentration ratios of AAm and Na acrylate were varied within the following intervals: AAm:Na acrylate = 1:2.5; 2.5:1; 1.75:1.75. The results are demonstrated in Fig. 5.



Fig. 5. Kinetic curves of water absorption and release capacity of PAHs with the following concentration ratios of the monomers: AAm:Na acrylate = 1:2.5 (curve 1), AAm:Na acrylate = 2.5:1 (curve 2), AAm: Na acrylate = 1.75:1.75 (curve 3).

As can be seen from the curves of Fig. 5, the maximum absorption of water by the hydrogels is observed at the ratio of AAm:Na acrylate = 1.75:1.75, accounting for 5000 g of water per 1 g of PAH.

In order to obtain PAHs with prescribed properties, including gels with very low absorbability and a long-term release of water and active substances, PAHs with nano additives were synthesized by FP. A colloidal solution of bentonite was used as nano additive. The synthesis of bentonite-containing PAHs (BPAHs) was carried out as follows. 1, 3, 5, 7, and 10 *wt*% of colloidal solutions of bentonite, which were added to the initial solution of the monomers (AAm, Na acrylate, water and initiator) were prepared in advance, and FP was performed. The temperature profiles of BPAHs FP are similar to those of PAHs, with the only difference that their limiting temperature of heating is lower and amounts to $T_{lim}=83^{\circ}C$.

The kinetics of water absorption and release capacity of the synthesized BPAHs was investigated.



Fig. 6. Kinetics of water absorption and release capacity of PAHs (curve 1), BPAHs with 1,3,5,7,10 wt% of bentonite (curves 2-6 respectively), PAHs containing N,N'-methylenebisacrylamide (curve 7).

Fig. 6 shows the kinetic curves of water absorption capacity of PAHs, BPAHs with different wt% of bentonite colloidal solutions, and PAHs containing N,N'-methylenebisacrylamide. As presented above, the maximum water absorption of the PAHs accounts for 5000 g of water per 1 g of a dry hydrogel (curve 1). As seen in Fig. 6, the maximum absorption of the BPAHs is achieved at a bentonote concentration of 1%. With an increase in the concentration of ultrafine bentonite, absorptive capacity of the hydrogels decreases. It should be noted that the goal of synthesizing BPAHs was to lower the absorption and release of water and pharmaceuticals in PAHs which, in turn, are of particular interest for the manufacture of pharmaceuticals for prolonged action with a hydrogel carrier (data on the application of PAHs for making prolonged action pharmaceuticals will be presented in the upcoming article).

Introducing N,N'-methylenebisacrylamide with the ratios of AAm: N,N'methylenebisacrylamide =1.65:0.1 and 1.25:0.5 to the system allows one to obtain PAHs with water absorption 1.6 g/g and 0.6 g/g, respectively (Fig. 6, curve 7). An increase in the concentration of N,N'-methylenebisacrylamide leads to a decrease in the hydrogel absorbability. Changing the concentration of N,N'-methylenebisacrylamide makes it possible to regulate and adjust the density of polymer networks. The samples of the PAHs and BPAHs, synthesized by FP, were analyzed by Direvatograph Q-1500D; the results compiled and presented in Fig. 7.





The results indicate that the samples of the PAHs are resistant up to 350°C (curve 1), and those of the BPAHs – up to 320°C (curves 2-4). Upon reaching these temperatures, the samples start to decompose.

PAHs containing 5% of bentonite were also synthesized varying the initial concentration ratios of AAm and Na acrylate (AAm:Na acrylate = 1:2.5; 1.75:1.75; 2.5:1). The results are demonstrated in Fig. 8.



Fig. 8. Kinetics of water absorption and release capacity of PAHs containing 5 wt% of bentonite with different concentration ratios of the monomers: AAm:Na acrylate =1:2.5 (curve 1), AAm: Na acrylate =1.75:1.75 (curve 2), AAm:Na acrylate =2.5:1 (curve 3).

As it can be seen from the curves, in the presence of 5% bentonite the PAHs' water absorbability depends on the ratio of the initial concentrations of the monomers. Here, the maximum water absorbability is observed at the ratio of AAm:Na acrylate =1:1.25 (Fig. 8, curve 1).

At the same time, a serious issue has recently arisen on the synthesis of PAHs, because of which many countries have ceased using PAHs in biology, medicine, agriculture and other spheres of human activities. In recent years it was found that the presence of even trace amounts of the primary monomer, toxic AAm, in PAHs can be harmful to health and the environment. The presence of residual AAm in PAHs is resulted from today's technologies and methods of PAH's production. It should be noted that the synthesis of PAHs by the method of FP completely eliminates the presence of AAm in the resulting hydrogels. This is due to the specificity of FP, i.e. the presence of a shock heat wave in the direction of the polymerization reaction, which, similar to the synthesis of superconducting high-temperature intercalated polymer nanocomposites, pushes residual amounts of the initial monomers into the polymerizing part of FP [32].

The absence of acrylamide in the obtained hydrogels was substantiated by the methods of Roman-spectroscopy (Fig. 9) and gel-chromatography (Fig. 10).





Fig. 9. Roman spectra of a) acrylamide, b) crystalline polyacrylamide, c) polyacrylamide hydrogel.

The comparison of the Roman spectra of acrylamide, crystalline polyacrylamide and polyacrylamide hydrogel, as well as the interpretation of the data obtained from the-gel chromatography shows that the synthesized PAHs are completely free of residual acrylamide.



Fig. 10. Data obtained from gel-chromatography.

Conclusion

The paper demonstrates the advantages and achievements of FP in the synthesis of PAHs – high energy- and cost-efficiency, ecological purity, ability to provide high-quality PAHs, absolute non-toxicity (in contrast to the PAHs currently available in international practice) and possibilities of producing PAHs with prescribed properties through the regulation of the kinetic and macrokinetic parameters of the process. Thus, the synthesis of PAHs by FP is much cheaper than that by the traditional methods, and the characteristics of the product far exceed those available today. A particular advantage of the FP method is the possibility of synthesizing PAHs completely free of acrylamide.

Thus, as it can be derived from the presented material, the synthesis of hydrogels by the FP method provides a number of advantages in comparison with the conventional methods – the possibility of producing PAHs with prescribed properties, as well as PAHs completely free of residual toxic acrylamide.

Acknowledgments

The work was performed by the financial support of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of Armenia.

ՖՐՈՆՏԱԼ ՊՈԼԻՄԵՐԱՑՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿՈՎ ՆԱԽԱՊԵՍ ՏՐՎԱԾ ՏԱՏԿՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐՈՎ ՊՈԼԻԱԿՐԻԼԱՄԻԴԱՅԻՆ ՏԻԴՐՈԳԵԼԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ղ. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա. Զ. ՎԱՐԴԵՐԵՍՅԱՆ, Դ. Ս. ԴԱՎԹՅԱՆ, Ա. Գ. ՔԵՏՅԱՆ, Ա. Ղ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Ս. Պ. ԴԱՎԹՅԱՆ

Վերջին մի քանի տասնամյակներում պոլիակիլամիդային Հիդոդելերը (ՊԱԳ) Հանդիսանում են ակտուալ և պաՀանջված ուսումնասիման Թեմաներից ամենատարբեր դիտական ասպարեղներում` քիմիա, ֆիզիկա, կենսաբանություն, բժշկություն և այլն: ՊԱԳերը կարված պոլիմերային կառույցներ են, որոնք ունակ են ուռչել` մեծ քանակի ջուր կլանելով և կլանած նյութերը արտանետել չրջակա միջավայր` առանց ձևի փոփոխության: ՇնորՀիվ այդ Հատկությունների ՊԱԳերը պաՀանջված են դյուղատնտեսության մեջ, կենսաինժեներիայում, կոսմետոլոդիայում, դեղադոթծության, բժշկության, պլաստիկ վիրաբուժության, Հիդիննայի պարադաների ստեղծման (տակդիրներ) բնադավառում և այլն:

Ներկայացված աչխատանքը նվիրված է ֆրոնտալ պոլիմերացման (ՖՊ) մեԹոդով նախապես տրված ՀատկուԹյուններով ՊԱԳերի սինԹեգի կինետիկայի և մակրոկինետիկայի ուսումնասիրուԹյանը: Աչխատանքում ցույց է տրված, որ մեր կողմից առաջարկված մե-Թոդը ապաՀովում է պրոցեսի կառավարելիուԹյունը և Համապատասխանաբար ստացված ՊԱԳերի ՀատկուԹյունները` Համաձայն նախապես տրված պաՀանջներին` ջրի կլանման և արտանետման` 0,2 գ-ից մինչև 5000 գ Հաչված 1գ չոր Հիդրոգելի Համար և պաՀանջվող ֆիդիկամեխանիկական ՀատկուԹյունների` էլաստիկուԹյուն, մեխանիկական ամրուԹյուն, մեծ մեխանիկական բեռնվածուԹյան դիմանալու ՀատկուԹյուն, ընդ որում առանց փչրվելու:

Հատուկ նչենք, որ ի տարբերուԹյուն ներկայումս ավանդական եղանակով ստացվող ՊԱԳերի, մեր կողմից առաջարկվող մեԹոդը ապաՀովում է ՊԱԳի բացարձակ էկոլոդիական անվտանդուԹյուն` ամբողջուԹյամբ գերծ մնացորդային Թունավոր մոնոմերի` ակրիլամիդի, նույնիսկ Հետքերից:

СИНТЕЗ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ С ЗАРАНЕЕ ЗАДАННЫМИ СВОЙСТВАМИ МЕТОДОМ ФРОНТАЛЬНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ

А. О. ТОНОЯН, А. З. ВАРДЕРЕСЯН, Д. С. ДАВТЯН, А. Г. КЕТЯН, А. А. МИНАСЯН и С. П. ДАВТЯН

Национальный политехнический университет Армении 105, Ул. Теряна, Ереван, 0009, Армения E-mail: atonoyan@mail.ru

Полиакриламидные гидрогели (ПАГ) в последние несколько десятилетий являются одной из актуальнейших и востребованных тем исследований в самых разных научных дисциплинах: химии, физике, биологии, медицине и т.д. ПАГ – это сшитые полимерные структуры, способные набухать с поглощением большого количества влаги и отдавать обратно поглощенные вещества в окружающую среду без разрушения оригинальной формы. Благодаря этим свойствам ПАГ востребованы в сельском хозяйстве, биоинженерии, фармакологии, медицине, косметологии, пластической хирургии, в области создания предметов общей гигиены, вплоть до изготовления памперсов и др. Представленная работа посвящена исследованию кинетики и макрокинетики синтеза ПАГ методом фронтальной полимеризации с возможностью получения продукта с заранее заданными свойствами. В работе показано, что предложенный нами метод обеспечивает управляемость процесса и, соответственно, свойств полученных ПАГ, согласно заранее заданным требованиям по набуханию и отдаче воды от 0.2 г до 5000 г воды на 1 г сухого гидрогеля и требуемым физико-механическим свойствам – эластичность, механическую упругость, способность выдерживать высокие механические нагрузки (при этом не рассыпаться).

Особо отметим, что, в отличие от получаемых в настоящее время традиционными методами ПАГ, предложенный нами метод обеспечивает абсолютную экологическую безопасность продукта, полностью свободного даже от следов остаточного ядовитого мономера – акриламида.

REFERENCES

- Gels Handbook, Four-Volume Set, 1st Edition, eBook ISBN: 9780080532349, Elsevier, 2000.
- [2] Fuli Zhao, Dan Yao, Ruiwei Guo, Jianhua Zhang // Nanomaterials, December 20155(4):2054-2130, DOI: 10.3390/nano5042054.
- [3] Tang Q., Wu J., Lin J., Sun H., Ao H. // e- Polymers, 2008, No21.
- [4] Begishev V.P., Volpert V.A., Davtyan S.P., Malkin A.Ya. // Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1973, v. 208, p. 892.
- [5] Tonoyan A.O., Prikhojenko A.I., Davtyan S.P., Milman V.D., Rozenberg B.A., Enikolopyan N.S. // Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1973, v. 211, №4, p.673.
- [6] Tonoyan A.O., Harutyunyan Kh. A., Davtyan S.P., Rozenberg B.A., Enikolopyan N.S. // Visokomolek. Soed., 1974, XVI B, №11, p.799.
- [7] Tonoyan A.O., Leykin A.D., Davtyan S.P., Rozenberg B.A., Enikolopyan N.S. // Visokomolek. Soed., 1974, A16, p. 1847.
- [8] Kuvarina N.M., Tonoyan A.O., Davtyan S.P., Aleksanyan G.G., Prut E.V., Jarov A.A., Enikolopyan N.S. // Visokomolek. Soed., 1974, A16, p. 1005.
- [9] Aleksanyan G.G., Harutyunyan Kh.A., Bodneva V.L., Prut E.V., Davtyan S.P., Rozenberg B.A., Shkadinski K.G., Enikolopyan N.S. // Visokomolek. Soed., 1975, A17, p. 913.
- [10] Surkov N.F., Davtyan S.P., Rozenberg B.A., Enikolopyan N.S. // Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1977, v. 232, p. 64.
- [11] Turusov R.A., Shkadinski K.G., Davtyan S.P., Rozenberg B.A., Andreevskaya G.D., Enikolopyan N.S. // Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1979, v. 247, p. 97.
- [12] Davtyan S.P., Gelman E.A., Gelman A.A., Karyan A.A., Tonoyan A.O., Enikolopyan N.S. // Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1980, v. 253, p. 380.
- [13] Volpert V.A., Davtyan S.P. // Phizika goreniya i vzryva, 1985, №2, p. 8.
- [14] Davtyan S.P., Jijin G.V., Segal A.G. // Kinetika i kataliz, 1986, v. 26, №6, p. 1310.
- [15] Babajanyan A.S., Volpert Vit.A., Volpert Vl. A., Megrabova I.N., Davtyan S.P. // Phizika goreniya i vzryva, 1988, №1, p. 27.
- [16] Babadzhanyan A.S., Volpert V.A., Volpert Vl.A., Megrabova I.N., Davtyan S.P. // Combustion, Explosion, and Shock Waves. 1989; 25(1):23-31.
- [17] Bostandzhiyan S.A., Shulikovskaya M.V., Davtyan S.P. // Theoretical Foundations of Chemical Engineering v. 23, Issue 3, January 1990, p. 223.
- [18] Solovyev S.E., Volpert V.A., Surkov N.F., Davtyan S.P. Khimicheskaya fizika, 1991, v.10, №10, p. 1348.
- [19] Volpert Vit A., Volpert Vl.A., Davtyan S.P., Megrabova I.N., Surkov N.F. // SIAM Journal on Applied Mathematics, 1992, v. 52(2), p. 368.
- [20] Solovyev S.E., Volpert V.A., Davtyan S.P. // SIAM. J.Appl.Math. 1993, v. 53, p. 907.
- [21] Volpert Vit. A., Volpert Vl. A., Pojman J. A. // Chem. Eng. Sci., 1994, v. 14, p. 2385.

- [22] Guo Dong Lu, Qing Zhi Yan, Chang Chun Ge // Polymer International SCI, V.56, Issue 8, August 2007, p. 1016.
- [23] Scognamillo S., Alzari V., Nuvoli D., Mariani A. // Published online in Willey Interscience 10 March 2010, DOI: 10.1002/pola.24020.
- [24] RA Patent № 2235A, S. Davtyan, A. Tonoyan, L. Gevorgyan, 2008.
- [25] Tonoyan A.O., Gevorkyan L.A., Alaverdyan G.Sh., Kurtikyan T.S., Davtyan S.P. // Semiconductor micro- and nanoelectronics, Proceedings of the 7th International Conference, Tsakhcadzor, Armenia, July 3-5, 2009, p. 90.
- [26] Chilingaryan A.S., Gevorkyan L.A., Voskanyan H.S., Tonoyan A.O. // i-PolyMat 2010, May 16-19, Kerkrade, NL.
- [27] RA, Patent N 2697A, S. Davtyan, A. Tonoyan, L. Gevorgyan, A. Varderesyan, 2012.
- [28] Tonoyan A.O., Petrosyan V.A., Davtyan S.P., Aleksandryan A.V. // European Science and Technology, Materials of the XIII International Research and Practice Conference, Munich, Germany, 2016, p. 39.
- [29] Aleksandryan Anahit, Tonoyan Anahit, Davtyan Sevan // SETAC Europe 26th Annual Meeting, 2016, CONTROL ID 33751.
- [30] Varderesyan A.Z. // High-Performance Polymers for Engineering-Based Composites. Corporate Book, 2016, p. 39.
- [31] *Davtyan S.P., Tonoyan A.O.* Teoriya i praktika adiabaticheskoy i frontalnoy polimerizacii (Theory and practice of adiabatic and frontal polymerization). Monograph. Palmarium Academic Publishing, 2014, 660 p.
- [32] *Tonoyan A.O., Davtyan S.P.* // High-temperature superconducting ceramic nanocomposites in Ceramic Nanocomposites Book, Woodhead Publishing Limited 2013, p. 284.

՝ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ՝ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈԻԹՅԱՆ՝ ԳԻՏՈԻԹՅՈԻՆՆԵՐԻ ԱՁԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Кијшиџшնի քիմիшկшն hшնդես
Химический журнал Армении 72, №1-2, 2019 Chemical Journal of Armenia

УДК 541.64 : 542.952

ПОЛУЧЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ СОРБЕНТОВ ПОЛИМЕРИЗАЦИЕЙ СИНТЕЗИРОВАННЫХ МОНОМЕРНЫХ И ОЛИГОМЕРНЫХ БИС-АКРИЛАМИДОВ НА НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПОДЛОЖКЕ

С. Г. ГРИГОРЯН, Л. Э. ТКАЧЕНКО, С. С. АВТАНДИЛЯН и А. Г. БАЛЕКАЕВ

Научно-технологический центр органической и фармацевтический химии НАН Республики Армения Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 Факс: (374-10)285291, E-mail:grigstepan@yahoo.com

Поступило 25 VI 2018

Разработана методика синтеза мономерных и новых олигомерных бис-акриламидов в условиях межфазного синтеза в системе толуол-вода взаимодействием п-фенилендиамина и 1,6-гексаметилендиамина с хлорангидридом акриловой кислоты и реакцией п-фенилендиамина и а с хлорангидридами себациновой и акриловой кислот. С целью получения композиционных сорбентов осуществлены полимеризация полученных бис-акриламидов и их сополимеризация со стиролом и акриловыми мономерами на керамическом монолите и силикагеле. Изучена структура полученных материалов: СЭМ снимки показали, что сшитый полимер равномерно распределен в объеме керамической подложки. Исследованы пористые характеристики полученных композиционных сорбентов с полиамидным покрытием. В ряду синтезированных бис-акриламидов наиболее высокие пористые характеристики получены в случае композиционного сорбента с полимерным покрытием на основе 1,6-гесаметилен-бис-акриламида и его сополимера с метилметакрилатом.

Рис. 2, табл. 2, библ. ссылок 8.

В то время как синтез и полимеризация олигоэфиракрилатов достаточно хорошо изучены [1,2], полимеризация олигомерных бис-акриламидов мало исследована [3-5]. Недавно нами был разработан метод получения самосшивающихся при полимеризации олигоамидов с концевыми акриламидными группами на основе 1,6-гексаметилендиамина, себацилхлорида и акрилоилхлорида в качестве телогена [6]. Показано, что синтезированные олигоамиды способны к радикальной гомополимеризации и сополимеризации с акриловыми и виниловыми мономера-190 ми с образованием сшитых полимеров и являются новыми кросс-агентами для полимеров. Исследованы условия модификации и найдены оптимальные условия нанесения полимеров и сополимеров на неорганические подложки.

Целью наших исследований были синтез мономерных и олигомерных бис-акриламидов и радикальная полимеризация полученных соединений на керамическом монолите и силикагеле с целью получения композиционных сорбентов, а также исследование влияния различных по химической природе функциональных групп на пористые и сорбционные свойства модифицированных полимерами сорбентов. Исследованы условия иммобилизации полимеров синтезированных соединений на керамические материалы с нахождением оптимальных структур бис-акриламидов, их концентрации, условий полимеризации и сополимеризации с виниловыми и акриловыми мономерами.

Экспериментальная часть

В исследованиях использовали силикагель с размером частиц 100-180 *мкм* и монолитную подложку, представляющую собой армированную неорганическими волокнами высокопористую алюмосиликатную керамику с общей пористостью не менее 85%, пористая структура которой состоит из сообщающихся макропор микронных размеров при близком к нулевому значению удельного объема сорбционных пор.

Для синтеза мономеров, олигомеров, полимеров и сополимеров использовали свежеперегнанную метакриловую кислоту (т.кип. 161°С/760 мм, n_D^{20} 1.4314), метилметакрилат (т.кип. 100°С/760 мм, n_D^{20} 1.4142), стирол (т.кип. 62°С/60 мм, n_D^{20} 1.5465). 1,4-Фенилендиамин, 1,6-гексаметилендиамин, хлорангидриды акриловой и себациновой кислот реактивной чистоты фирмы Aldrich использовали без предварительной очистки. Синетез α, ω -акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамида (n=1) осуществлен по методике, описанной в работе [6].

Методики синтеза бис-акрилолигоамидов.

Методика синтеза α, ω -акрил(1,4-фениленсебациламидо)1,4-фенилендиамида, n=1. Реакцию проводили в установке для межфазного синтеза. К раствору 2.16 г (0.02 моля) 1,4-фенилендиамина и 1.6 г (0.04 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 2.39 г, 2.15 мл (0.01 моля) себацилхлорида и 2 мл (0.024 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушеннего над металлическим натрием). Сразу образуется суспензия, которую перемешивают после прибавления всего количества толуольного раствора еще в течение 5 мин. Образовавшийся твердый продукт переносили на

стеклянный фильтр Шотта и тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме 100 *Торр* при температуре не выше 60° C. Выход олигоамида 4 *г*, 80.6%.

Методика синтеза α, ω -акрил-бис-(1,4-фениленсебациламидо)-1,4-фенилендиамида, n=2. Реакцию проводили в установке для межфазного синтеза. К раствору 1.62 г (0.015 моля) 1,4-фениилендиамина и 1.2 г (0.03 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 2.39 г-2.15 мл (0.01 моля) себацилхлорида и 1 мл (0.012 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушеннего над металлическим натрием). Сразу образуется суспензия, которую перемешивают после прибавления всего количества толуольного раствора еще в течение 5 мин. Образовавшийся твердый продукт переносили на стеклянный фильтр Шотта и тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°С. Выход олигоамида 61%.

Методика синтеза 1,4-фениленбисакриламида, n=0. Реакцию проводили в установке для межфазного синтеза. К раствору 2.16 г (0.02 моля) 1,4-фениилендиамина и 1.6 г (0.04 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об./мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 3.3 мл (0.04 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушеннего над металлическим натрием). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 мин после прибавления всего количества толуольного раствора хлорангидридов. Образовавшийся продукт тщательно промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°C. Выход олигоамида 58%.

Методика синтеза 1,6-гексаметиленбисакриламида, n=0. Реакцию проводили в установке для межфазного синтеза. К раствору 2.32 г (0.02 моля) 1,6-гексаметилендиамина и 1.6 г (0.04 моля) гидроокиси натрия в 90 мл дистиллированной воды при перемешивании эффективной мешалкой, при скорости перемешивания не менее 500 об/мин в течение нескольких минут прибавляли из капельной воронки раствор 3.3 мл (0.04 моля) акрилоилхлорида в 90 мл сухого толуола (высушеннего над металлическим натрием). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 5 мин после прибавления всего количества толуольного раство-

ра хлорангидридов. Образовавшийся продукт белого цвета тщательно промывали дистиллированной водой, 1% раствором гидроокиси натрия и снова дистиллированной водой до нейтральной реакции и сушили сначала на воздухе, затем в вакууме при температуре не выше 60°С. Выход 1,6-гексаметиленбисакриламида 53%.

Выход и свойства синтезированных бис-акриламидов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Продукт	Выход,	Т _{пл} , ⁰ С	Бромное число		9	% N	
	%		найдено	вычислено	найдено	вычислено	
олигоамид	80.6	260-280 [°] C	70.4	65.14	10.87	11.42	
n=1							
олигоамид	61	Разлагается	48.5	41.78	10.10	10.99	
n=2		выше 300 ⁰ С					
1,4-фениленби-	58	Разлагается	145.20	147.80	12.70	12.95	
сакрил-амид, n=0		выше 300 ⁰ С					
1,6-гексамети-	53	133-137	138.20	142.49	12.60	12.49	
лен-бисакрила-							
мид*, n=0							

Синтез бис-акриламидов

*) CAS #: 7150-41-6. Каталог#: 7561, Т_{пл} 134-137°С [7]

Гомополимеризация и сополимеризация синтезированных мономерных и олигомерных бис-акриламидов. Гомополимеризацию синтезированных мономеров и олигоамеров с концевыми акриламидными группами и сополимеризацию с метилметакрилатом, метакриловой кислотой и стиролом проводили при 70-115°C в блоке или на керамической подложке и порошке силикагеля в уксусной кислоте в присутствии 1.5-2 вес.% перекиси бензоила. Условия полимеризации и сополимеризации на керамической подложке и силикагеле, весовое содержание полимеров и сополимеров в составе модифицированных сорбентов приведены в табл. 2.

ИК-спектры снимали на спектрометре «FTIR Avatar Nicolet». СЭМ снимки получены на сканирующем электронном микроскопе «TESCAN 3115».

Таблица 2

Пористые характеристики керамических монолитов и силикагеля, модифицированных полиамидами

		Водопо-	Открытая	Удельный	Кажущаяся
№	Условия модификации	глощение,	пористость,	объем пор по	плотность,
		В, %	П _а , %	бензолу, V_S , $c M^3 / r$	р г/см ³
1	Полимеризация α,ω-акрил(1,6-гексаметилен-себациламидо)1,6-				
	гексаметилендиамид (n=1) на монолите в виде 5% раствора в ледяной	207.8	73.1	0.078	0.352
	уксусной кислоте в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 15.8%.				
2	Полимеризация олигомера (n=1) на силикагеле в виде 5% раствора в				
	ледяной уксусной кислоте в присутствии 2% ПБ. Отмывка уксусной	—	_	0.394	—
	кислотой, спиртом, водой, спиртом. Выход полимера 11.5%.				
3	Сополимеризация из 5% p-ра олигомера (n=1) с со стиролом (3:1) в	275.0	05 1	0.017	0.209
	укс. к-те в присутствии 2% ПБ на монолите. Выход 4.3%.	215.9	63.1	0.017	0.508
4	Сополимеризация из 5%р-ра олигомера (n=1) с со стиролом (3:1) в укс.			0.274	
	к-те в присутствии 2% ПБ на силикагеле. Выход 6%.			0.574	
5	Сополимеризация из 5% p-ра олигомера (n=1) с метилметакрилатом	212.6	97 1	0.016	0.278
	(1:3) в укс. к-те в присутствии 2% ПБ на монолите. Выход 5%.	512.0	07.1	0.010	0.278
6	Сополимеризация из 5% p-pa олигомера (n=1) с метилметакрилатом			0.255	
	(1:3) в укс. к-те в присутствии 2% ПБ на силикагеле. Выход 4.86%.			0.555	
7	Сополимеризация из 10% p-ра олигомера (n=1) с метакриловой				
	кислотой (1:3) в укс. к-те в присутствии 2% ПБ на керамике. Выход	242.5	93.3	0.02	0.331
	14.5%.				
8	Сополимеризация из 10% p-ра олигомера (n=1) с метакриловой				
	кислотой (1:3) в укс. к-те в присутствии 2% ПБ на силикагеле. Выход	_	_	0.309	_
	6.5%.				
9	Гомополимеризация 1,4- фениленбисакриламида (n=0) на монолите в				
	виде 10% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера	247.0	82.46	0.01	0.334
	19.6%.				

Продолжение таблицы 2

10	Гомополимеризация 1,4- фениленбисакриламида (n=0) на силикагеле в виде 10% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ.	_	_	0.30	_
11	Сополимеризация 1,4- фениленбисакриламида (n=0) с метилметакрилатом (весовое соотношение 1:3) на монолите в виде 10% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 10.5 %.	303.8	82.33	0.017	0.271
12	Сополимеризация 1,4- фениленбисакриламида (n=0) с метилметакрилатом (весовое соотношение 1:3) на силикагеле в виде 10% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ.	_	_	0.124	_
13	Гомополимеризация 1,6- метиленбисакриламида (n=0) на монолите №1 в виде 15% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 30.05 %.	176.40	75.36	0.182	0.427
14	Гомополимеризация 1,6- метиленбисакриламида (n=0) на монолите №2 (однослойное нанесение SiO ₂) в виде 15% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 5.2 %.	53.7	53.05	0.180	0.987
15	Сополимеризация 1,6- метиленбисакриламида (n=0) с метилметакрилатом на монолите №1 (мольное соотношение 1:15) в виде 15% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 30.9-34.7%.	157.4	71.30	0.476-0.573	0.453
16	Сополимеризация 1,6- метиленбисакриламида (n=0) с метилметакрилатом (мольное соотношение 1:15) на монолите №2 (трехслойное нанесение SiO ₂) в виде 15% раствора в ДМФ в присутствии 2% ПБ. Выход полимера 7.2 %.	50.30	51.71	0.277	1.028

Обсуждение результатов

Ранее нами был разработан метод получения термореактивных (самосшивающихся при полимеризации) олигоамидов с концевыми акриламидными группами [6]. В настоящей работе были синтезированы олигоамиды с концевыми фенилакриламидными группами. Синтез олигоамидов проводили межфазным способом на границе раздела двух фаз: водной и гидрофобной органической фазы (толуол). С этой целью в водной фазе растворяли водорастворимые (гидрофильные) реагенты: 1,4-фенилендиамин и гидроокись натрия, а в толуоле гидрофобные реагенты: хлорангиды себациновой и акриловой кислот. Схема синтеза приведена ниже:

 $nClCO(CH_2)_8COC1 + (n+1)H_2NRNH_2 + 2CH_2 = CHCOC1 + 2(n+1)NaOH \longrightarrow$

 \longrightarrow CH₂=CHCONHRNH[CO(CH₂)₈CONHRNH]_nCOCH=CH₂ + 2(n+1)H₂O +2(n+1)NaCl

$$R=$$
 (CH₂)₆, _____, n=0-3

Полученные олигоамиды представляют собой высокоплавкие твердые порошки, не растворимые в органических растворителях, вероятно, из-за образования прочных межмолекулярных водородных связей, аналогично полиамидам. Они также плохо растворимы в органических кислотах (уксусной, муравьиной и др.) в отличие от олигоамидов на основе 1,6-гексаметилендиамина. По этой причине нами былы синтезированы низкомолекулярные (мономерные) бис-акрилатные производные: 1,4-фениленбисакриламид (n=0) и 1,6-гексаметилен-бис-акриламид (n=0) с целью сравнения полимеризационной способности в ряду бисакриламидов и выявления оптимальных структур для модификации керамических монолитов. Последние соединения, известные из литературы [7,8], также было получены в условиях межфазного синтеза в воднотолуольной системе.

Как видно из табл. 1, найденные и вычислинные значения бромного числа для олигомеров с n=1 и n=2 достаточно близки, что наряду с данными элементного анализа азота показывают, что указанные соединения по своему составу достаточно монодисперсны.

В ИК спектрах всех синтезированных бис-акриламидов присутствуют полосы поглощения С=О связей в ассоциированной форме амидной группы в области 1635 cm^{-1} , валентные колебания N-H в ассоциированной форме в области 3300 cm^{-1} , деформационных колебаний N-H в ассоциированной форме в области 1540 cm^{-1} . Присутствуют полоса внеплоскостных деформационных колебаний CH=CH₂ группы в области 990 cm^{-1} , слабая полоса валентных колебаний C-H связей олефиновой группы в области 3070 cm^{-1} . В ИК-спектрах синтезированных олигомерных (n=1, 2) и мономерного (n=0) бис-акриламидов, содержащих фениленовые группы (табл. 1), кроме перечисленных полос поглощения, присутствуют также полосы поглощения 1,4-замещенного бензольного кольца в областях 1065, 1210, 1590 cm^{-1} .

При повышенных температурах >200°С гомополимеризация синтезированных олигоамидов и 1.4-фениленбисакриламида в блоке приводит к образованию нерастворимых сшитых структур. Исследованы гомополимеризация 1,4-фениленбисакриламида в ДМФ и его сополимеризация с виниловыми и акриловыми мономерами в присутствии 2% перекиси бензоила при 100°С. Найдено, что гомополимеризация 1,4-фениленбисакриламида и сополимеризация с метилметакрилатом и стиролом (массовое отношение 1,4-фениленбисакриламида к мономеру 1:3) протекают с образованием растворимых полимеров, т.е., в отличие от олигоамидов на основе 1,6-гексаметилендиамина, 1,4-фениленбисакриламид не является сшивающим агентом для метилметакрилата и стирола. В отличие от 1,4-фениленбисакриламида, 1,6-гексаметиленбисакриламид мгновенно гомополимеризуется при ~150°C после расплавления с образованием неплавкого и нерастворимого полимера сетчатой структуры. Найдено, что 1,6-гексаметиленбисакриламид, в отличие от малореакционноспособного 1,4-фениленбисакриламида, легко сополимеризуется с акриловыми и виниловыми мономерами: метилметакрилатом и стиролом при мольном соотношении мономеров 1:15 с образованием неплавких и нерастворимых полимеров сетчатой структуры. Таким образом, 1,6-гексаметиленбисакриламид является прекрасным сшивающим агентом для виниловых и акриловых мономеров.

Исследование кинетики полимеризации 1,6-гексаметиленбисакриламида, n=0, и ранее синтезированного α,ω -акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамида (n=1) [6] в 10% растворе ДМФ в присутствии 2 вес.% перекиси бензоила показало, что гомополимеризация соединения с n=0 протекает со значительно большей скоростью (рис.1), чем гомополимеризация олигоамида с n=1.



Рис. 1. Исследование гомополимеризациии 1,6-гексаметиленбисакриламида, n=0, и α,ω-акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамида (n=1) в 10% растворе ДМФ в присутствии 2 вес.% перекиси бензоила.

Исследованы гомополимеризация 1,4-фениленбисакриламида и 1,6гексаметиленбисакриламид на керамических подложках и порошке силикагеля и сополимеризация с метилметакрилатом при 100°С в 10-15% растворе ДМФ в присутствии 2 вес.% перекиси бензоила. Модифицированные монолиты отмывались последовательно ДМФ, спиртом, дистиллированной водой и снова спиртом и сушились в термошкафу при 100-120°С. Полимеры синтезированных олигомерных фениленбисакриламидов на основе 1,4-фениленбис-акриламидов полностью вымывались с подложки. По указанной причине дальнейшие работы по полимеризации на неорганических подложках проводились в основном с алифатическими бис-акриламидами: 1,6-гексаметиленбисакриламидом, n=0, и α, ω -акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамидом (n=1). Исследованы пористые характеристики полученных модифицированных керамических монолитов и силикагелей. Полученные данные приведены в табл. 2. В этой таблице приведены также ранее полученные данные по модификации керамических монолитов олигоамидами на основе 1,6-гексаметилендиамина, себацилхлорида и акрилоилхлорида [6].

Как следует из таблицы, наиболее перспективными бифункциональными мономерами для модификации керамических монолитов и силикагелей являются 1,6-гексаметиленбисакриламид, n=0, и α,ω-акрил(1,6-гексаметилен-себациламидо)1,6-гексаметилендиамид (n=1), которые легко гомополимеризуются и сополимеризуются с виниловыми и акриловыми мономерами с образованием достаточно прочных полимерных слоев со сшитой структурой. Однако, учитывая ограниченную растворимость олигоамида с n=1 в органических растворителях, в частности ДМФ, предпочтение можно отдать 1,6-гексаметиленбисакриламиду с n=0. Как видно из таблицы, пористые характеристики нанесенных полимеров на основе последнего значительно выше, чем в случае α,ω-акрил(1,6-гексаметиленсебациламидо)1,6-гексаметилендиамида.

Так, в случае керамического монолита, модифицированного сополимером метилметакрилата с 1,6-гексаметиленбисакриламидом (табл. 2, образец 15), удельный сорбционный объем пор по бензолу достигает ~ 0.5 см³/г. Исследование проницаемости образцов модифицированных монолитов на специальных буферных растворах показало, что гидрофильно-гидрофобные свойства покрытий на основе полимеров 1,6-гексаметиленбисакриламида наиболее сбалансированы в исследованном ряду полиакриламидных покрытий.

В ИК-спектре гомополимера 1,6-гексаметиленбисакриламида и гомополимера, нанесенного на подложку, присутствуют все полосы поглощения, характерные амидной группе в областях 1630, 3290-3330, 1540 см⁻¹, и только слабые полосы поглощения СН=СН₂ групп в сравнении с исходным олигомером, что связано с их раскрытием при полимеризации с участием акриловых групп. В спектре керамического монолита, модифицированного полимером, присутствует полоса поглощения SiO₂ в области 1077 см⁻¹.

На рис. 2 приведены СЭМ снимки продольного и поперечного срезов керамического монолита, модифицированного гомополимером 1,6гексаметиленбисакриламида, полученными на сканирующем электронном микроскопе TESCAN 3115.



Рис. 2. СЭМ снимки продольного а и поперечного срезов б керамического монолита, модифицированного гомополимером 1,6-гексаметиленбисакриламида.

Как видно из полученных снимков, полимер равномерно распределен во всем объеме монолитной керамики, причем довольно четко просматривается пористая структура иммобилизованного полимера.

Начаты работы по исследованию свойств и оценке качества монолитных сорбентов на тест-образцах, в частности, по задержке ионов меди и белка.

Заключение

В продолжение работ по синтезу полимеризационноспособных олигоамидов нами разработан метод получения бис-акрилолигоамидов с концевыми акриламидными группами, содержащими ароматическое кольцо, на основе 1,4-фенилендиамина, себацилхлорида и акрилоилхлорида. Синтез олигоамидов проводили межфазным способом на границе раздела двух фаз: водной и гидрофобной органической фазы (толуол). На основании данных ИК-спектров проведено исследование структуры синтезированных соединений, которые, наряду с данными по определению бромного числа, позволили сделать вывод о том, что синтезированные олигоамиды со степенью полимеризации n=1 и n=2 приближаются по составу к индивидуальным соединениям. Синтезированы бис-акрильные производные 1,4-фенилендиамина – 1,4-фенилен-

бисакриламид, n=0, и 1,6-гексаметилендиамина – 1,6-гексаметилен-бисакриламид, n=0, т.к. вышесинтезированные олигоамиды оказались не растворимыми в большинстве органических растворителей. Синтезированные акриламидные производные хорошо растворимы в ДМФ. Исследованы условия модификации и найдены оптимальные условия (растворитель, температура полимеризации, концентрации мономеров и олигомеров) нанесения полимеров бисакриламидов и сополимеров с метилметакрилатом на керамические монолиты и исследованы некоторые пористые характеристики полученных композитов. Показано, что гидрофильно-гидрофобные свойства покрытий на основе полимеров 1,6гексаметиленбисакриламида наиболее сбалансированы в исследованном ряду полиакриламидных покрытий, а удельный сорбционный объем пор по бензолу образцов керамических монолитов, модифицированных сополимером метилметакрилата с 1,6-гексаметиленбисакриламидом достигает ~0.5 см³/г. На основании данных ИК-спектров и сканирующей электронной микроскопии исследованы структура и морфология модифицированных полимерами и сополимерами керамических монолитов.

ԿՈՄՊՈԶԻՑԻՈՆ ՍՈՐԲԵՆՏՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈԻՄԸ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ՄՈՆՈՄԵՐԱՅԻՆ և ՕԼԻԳՈՄԵՐԱՅԻՆ ԲԻՍ-ԱԿՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՊՈԼԻՄԵՐԻԶԱՑԻԱՅՈՎ ԱՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՏԱԿԴԻՐԻ ՎՐԱ

Ս. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Լ. Ե. ՏԿԱՉԵՆԿՈ, Ս. Ս. ԱՎԹԱՆԴԻԼՅԱՆ և Ա. Գ. ԲԱԼԵԿԱԵՎ

Մչակված է մոնոմերային և նոր օլիդոմերային բիս-ակրիլամիդների սինԹեղման եղանակը միջֆազային սինԹեգի պայմաններում տոլուոլ-ջուր Համակարգում պարա-ֆենիլենդիամինի և 1,6-ՀեջսամեԹիլենդիամինի փոխազդեցուԹյամբ ակրիլաԹԹվի քլորան-Հիդրիդների Հետ և պարա-ֆենիլենդիամինի ռեակցիայով սեբացինաԹԹվի և ակրիլաԹԹվի քլորանՀիդրիդների Հետ: Նպատակ ունենալով ստանալ կոմպոզիցիոն սորբենտներ, իրականացվել է սինԹեզված օլիդոմերների պոլիմերիղացիան կերամիկական մընդիտի և սիլիկադելի վրա: Ուսումնասիրված է սինԹեզված նյուԹերի կառուցվածքը՝ ՍԵՄ պատկերները ցույց են տվել, որ ստացված կարված պոլիմերները Հավասարաչափ բաշխված են կերամիկական սորբենտի ողջ ծավալում: Ուսումնասիրվել են ստացված պոլիամիդային ծածկույԹով կոմպոզիցիոն սորբենտների ծակոտկեն ՀատկուԹյունները: Սին-Թեզված բիս-ակրիլամիդների չարքում ամենաբարձր ծակոտկեն ՀատկուԹյունները ցուցադրել է պոլիմերային ծածկուԹով կոմպոզիցիոն սորբենտը 1,6-ՀեքսամեԹիլենբիսակրիլամիդի Հիման վրա և նրա Համապոլիմերը մեԹիլմետակրիլատի Հետ:

OBTAINING COMPOSITE SORBENTS BY POLYMERIZATION OF SYNTHESIZED MONOMERIC AND OLIGOMERIC BIS-ACRYLAMIDS ON INORGANIC SUBSTRATE

S. G. GRIGORYAN, L. E. TKACHENKO, S. S. AVTANDILYAN and A. G. BALEKAEV

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA 26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia E-mail: grigstepan@yahoo.com

In the course of the work on the synthesis of polymerizable oligoamides, we have developed a method for the preparation of bis-acryloyl amides with terminal acrylamide groups containing an aromatic ring based on 1,4-phenylenediamine, sebacyl chloride and acryloyl chloride. Synthesis of oligoamides was carried out by an interfacial method at the interface of two phases: an aqueous and a hydrophobic organic phase (toluene). Based on the IR spectra data, a study was made of the structure of the synthesized compounds, which, along with data on the determination of the bromine number, led to the conclusion that the synthesized oligoamides with the degree of polymerization n = 1and n = 2 approach by their composition to the individual compounds. Bis-acrylic derivatives of 1,4-phenylenediamine-1,4-phenylene bisacrylamide (n = 0) and 1,6hexamethylenediamine -1,6-hexamethylene bisacrylamide (n = 0) were synthesized as the synthesized oligoamides proved to be insoluble in most organic solvents. The synthesized acrylamide derivatives are readily soluble in DMF. The modification conditions were investigated and optimum conditions (solvent, polymerization temperature, monomer and oligomer concentration) of applying polymers of bisacrylamides and copolymers with methyl methacrylate on ceramic monoliths were found and some porous characteristics of the resulting composites were investigated. It has been shown that the hydrophilic-hydrophobic properties of coatings based on polymers of 1,6-hexamethylene bisacrylamide are most balanced in the investigated series of polyacrylamide coatings, and the specific sorption volume of pores of ceramic monoliths samples modified with methyl methacrylate copolymer with 1,6hexamethylene-bis-acrylamide in regard to benzene reaches ~ 0.5 cm^3/g . Based on the data of IR spectra and scanning electron microscopy, the structure and morphology of ceramic monoliths modified with polymers and copolymers were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королев Г.В. Полиэфиракрилаты. М., Наука, 1967, 372 с.
- [2] Берлин А.А., Королев Г.В., Сивергин Ю.М. Акриловые олигомеры и материалы на их основе, М.,Химия, 1983, 232 с.
- [3] Pat. 1694790 (2006) Europe.
- [4] Pat. Application 20060246291 (2006) US.
- [5] Pat. 4552815 (1985) US.
- [6] Григорян С.Г., Ткаченко Л.Э., Автандилян С.С., Балекаев А.Г., Балаян Г.Г. // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с.151
- [7] Monomer-Polymer and Dajac Labs, Catalog 2017-2018, http://www.monomerpolymer.com/ pdf/monomer-polymer-catalog-2017-2018.pdf.
- [8] Pat. 2773063 (1956) US.

Вниманию авторов!

Подробную информацию о «Химическом журнале Армении», содержание номеров журнала в графической форме и аннотации статей, годовые авторские указатели, а также развернутые правила для авторов можно получить в сети Интернет по adpecy: 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.);

 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 подрисуночными 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,^а Ю. Н. Белоконь⁶ и К. Фишер ^в

 ^а Ереванский государственный университет Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1 Факс: (374-10)559355 Е-mail:sagysu@netsys.am
 ⁶ Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмянова Российской академии наук Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28 Факс: (495) 135 6549. Е-mail: yubel@ineos.ac.ru
 ^в Институт органического катализа IFOK Университета г. Росток Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6 Факс: Е-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'-бензилпролил)аминобензофенона.



Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических усло-



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, c.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

- П 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 (K), стереохимические дескрипторы (*цис*, *Z*, *R*), локанты (*N*-метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны *курсивом* (*C*2*v*, но не *C*2*v*).

В списке литературы должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.