



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

Գլխավոր խմբագիր՝
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

Պատասխանատու քարտուղար՝

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

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԳԻԱ

Արսենտև Ս.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Ն. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Ն.Գ., Ղուշիկյան Ս.Վ., Տոնոյան Ա.Ն. (պատասխանատու խմբագիր), Փանոսյան Ն.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Հարությունով Վ.Ս. (ՌԴ), Մալին Վ.Ի. (ՌԴ), Քեհեյան Ե. (Իտալիա):

Главный редактор
Консультант главного редактора
Заместители главного редактора

Ответственный секретарь

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Responsible Secretary

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

EDITORIAL BOARD

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

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

<http://chemjournal.sci.am>

www.flib.sci.am

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 10.08.2019. Подписано к печати 10.09.2019.

Бумага фирменная. Набор компьютерный.

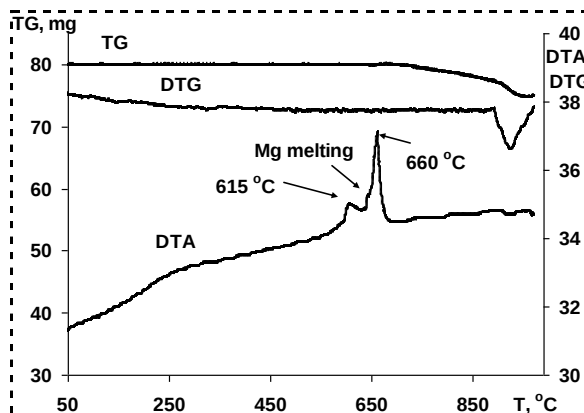
Печ. листов 10,5. Тираж 150. Заказ №78.

Издательство Национальной Академии наук Республики Армения
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24—г.

Цена договорная.

Reaction pathway in the $\text{WO}_3\text{-NiO-Mg-C}$ system. DTA/TG study.

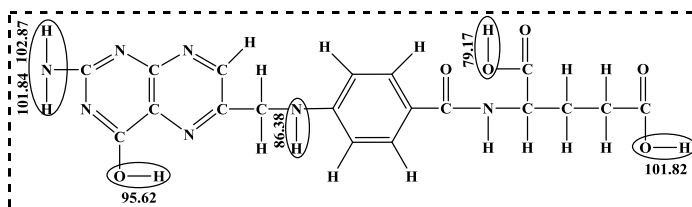
M.K. Zakaryan
O.M. Niazyan
S.V. Aydinyan
S.L. Kharatyan



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 223

Антирадикальные реакционные центры фолиевой кислоты. Квантово-химический расчет.

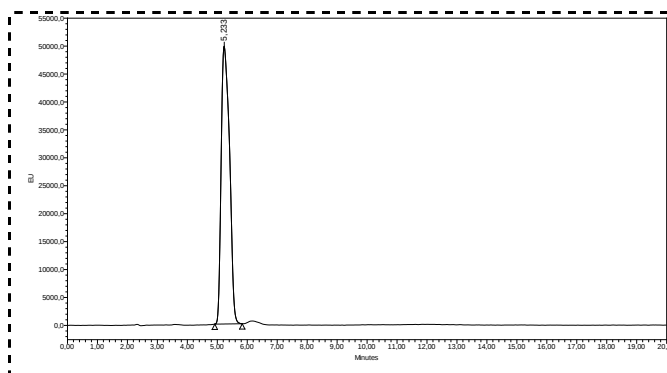
З.О. Манукян
А.Г. Давтян
С.Д. Арсентьев
Л.А. Тавадян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 233

Determination of 5-aminolevulinic acid in liquid cultures of purple non-sulfur photosynthesizing bacteria by high performance liquid chromatography

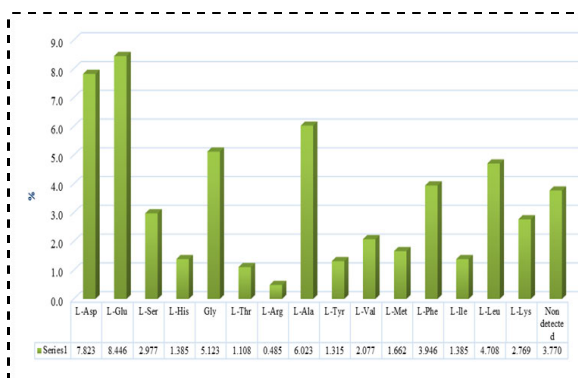
E.V. Minasyan
A.H. Tsaturyan
N.K. Kalantaryan
B.A. Harutyunyan



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 243

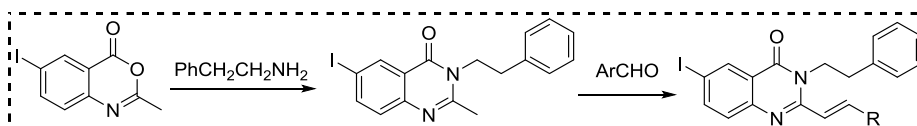
Comparative characteristics of green microalgae *Parachlorella kessleri* and *Chlorella vulgaris* as a protein additive

N.K. Kalantaryan
L.A. Stepanyan
A.S. Dadayan
E.V. Minasyan
V.B. Goginyan



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 249

Synthesis of 2-[(E)-2-aryl-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinones

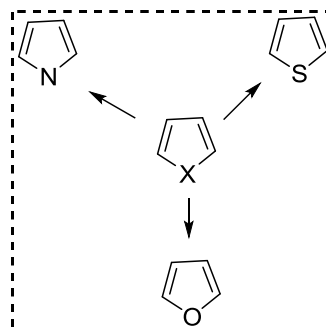


A.A. Harutyunyan
G.T. Ghukasyan
K.A. Gevorkyan
A.D. Harutyunyan
G.G. Danagulyan

Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 256

Пятичленные гетероциклы – пиррол, тиофен, фуран, в современной химиотерапии злокачественных новообразований (мини-обзор)

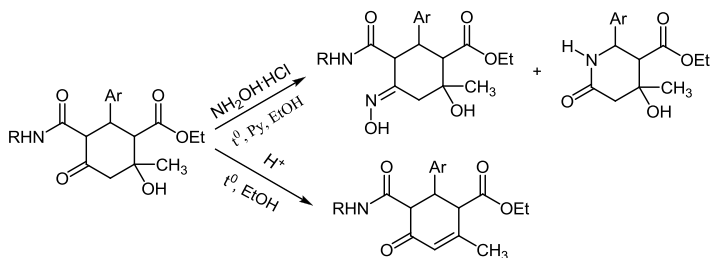
М.А. Ирадян
Н.С. Ирадян
А.А. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 260

Особенности реакций оксимирования функционально замещенных циклогексанонов

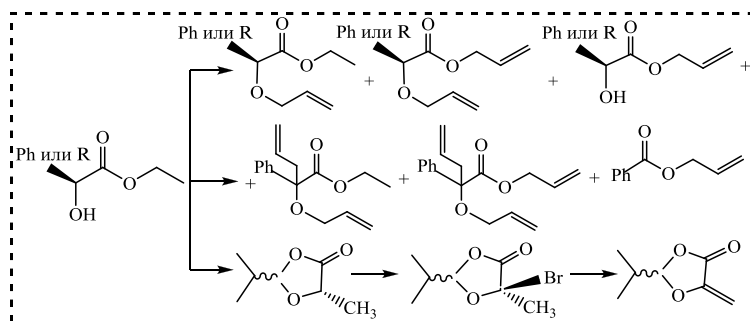
А.А. Саргсян
С.С. Айоцян
А.Х. Хачатрян
А.Э. Бадасян
Г.А. Паносян
К.А. Авагян
С.Г. Конькова
М.С. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 282

О некоторых особенностях реакций замещения и этерификации α -гидроксикислот и их производных

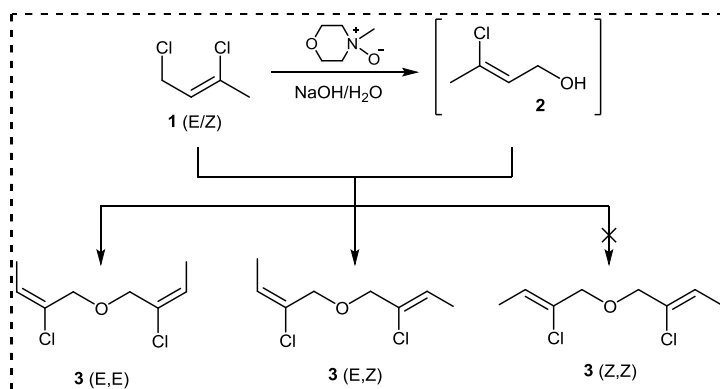
Н.Г. Обосян
О.А. Гарибян
Г.М. Макарян
Л.К. Акопян
А.Б. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 292

Изучение реакции гидролиза 1,3-дихлорбут-2-ена в системе N-метилморфолин N-оксид–вода в присутствии гидроксида натрия

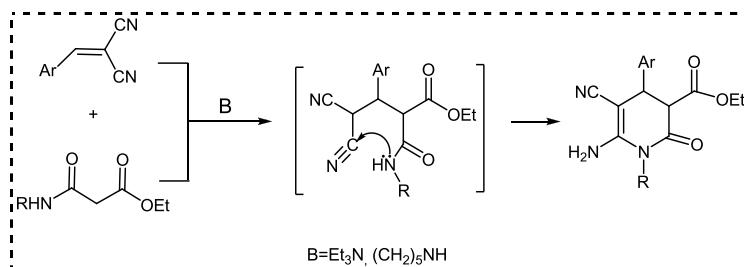
А.Г. Асратян
С.Г. Конькова
С.С. Айоцян
Г.В. Закарян
А.Дж. Маркосян
Р.М. Акопян
О.С. Аттарян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 300

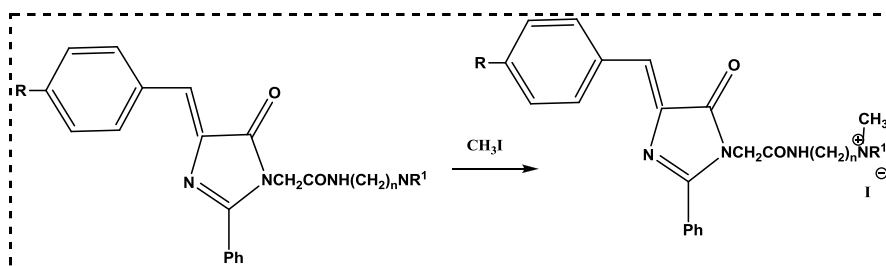
**Взаимодействие арилметиленмалононитрила с ариламидоэфирами
малоновой кислоты. Синтез полифункционально замещенных
1,2,3,4-тетрагидропиридинов**

М.С. Саргсян
К.А. Авагян
А.А. Саргсян
А.Э. Бадасян
А.Х. Хачатрян
А.Г. Айвазян
А.А. Балян
С.Г. Конькова
С.С. Айоцян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 304

**Синтез и антихолинэстеразные свойства аминоквалиамидов
(Z)-4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил-карбоновых
кислот**

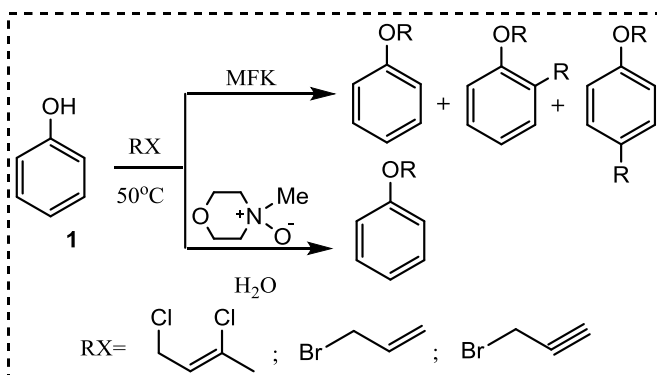


В.О. Топузян
В.М. Казоян
А.А. Оганесян
Л.Х. Галстян

Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 313

**Алкилирование фенола галогеналканами в условиях межфазного катализа
и в системе N-метилморфолин N-оксид/вода**

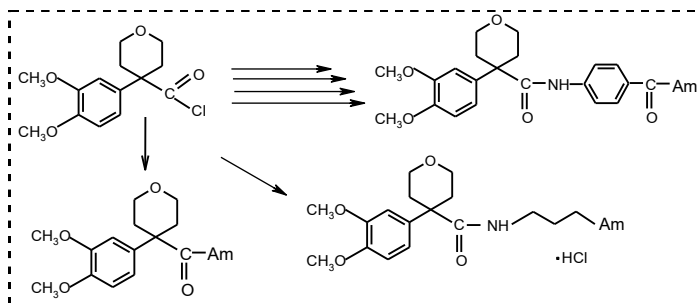
Асратян А. Г.



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 321

**Синтез и изучение антиаритмической активности ряда амидов,
аминоамидов и диамидов на основе 4-(3, 4-диметоксифенил)тетрагидро-
2Н-пиран-4-карбоновой кислоты**

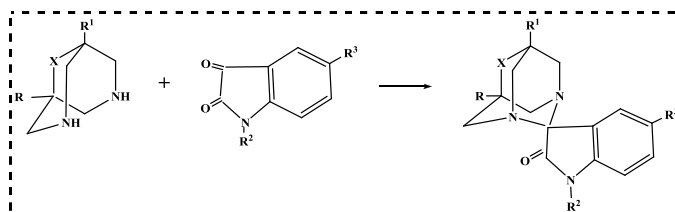
Ж.С. Арустамян
Р.Э. Маркарян
А.А. Агекян
Р.Е. Мурадян
Г.С. Мкртчян
Н.С. Минасян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 330

**Синтез и изучение антибактериальной активности некоторых
спиропроизводных-1,3-диазаадамантанов,
содержащих изатинный фрагмент**

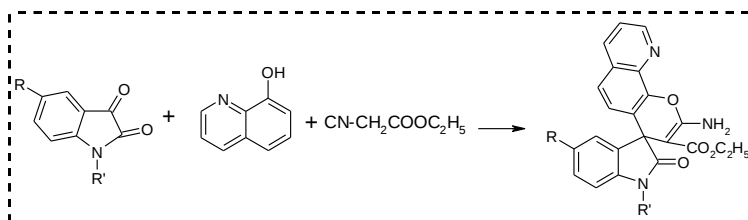
К. А. Геворкян
А. Д. Арутюнян
М. В. Галстян
Дж. А. Авакимян
Г. М. Степанян
Р. Е. Мурадян
С. П. Гаспарян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 340

Синтез новых спиро[индолин-3,4'-пирано[3.2-h]хинолинов]

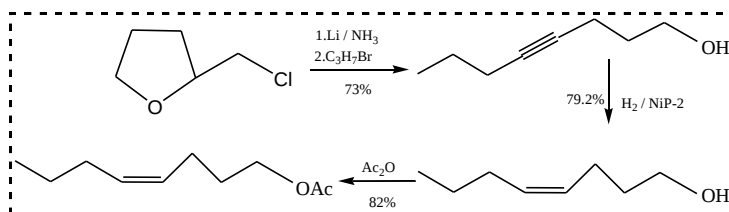
С. А. Погосян
М. В. Погосян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 350

Новый путь получения (Z)-окт-4-енилацетата–C₈-компонента в синтезе (Z)-додец-8-енилацетата–полового феромона восточной плодовой жоржки (*Grapholita molesta*)

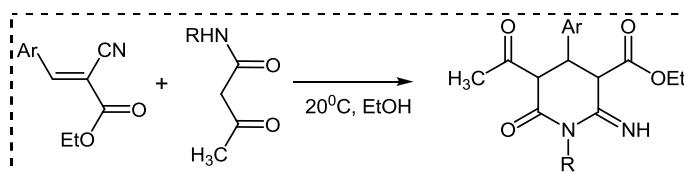
Д.А.Мкртчян
Г.М.Макарян
О.А.Гарибян
М.Г.Азизян
Р.С.Нерсисян
А.Б.Саргсян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 356

Бескатализная реакция Михаэля с участием арилметилендициануксусного эфира и ариламидов ацетоуксусной кислоты

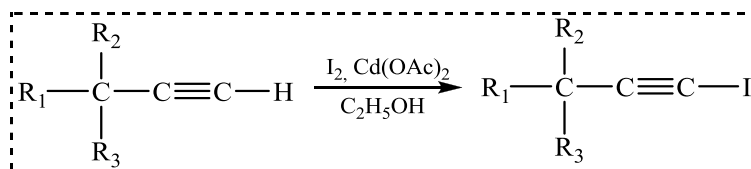
А. А. Саргсян
С. С. Айоцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
К.А.Авагян
Г.А. Паносян
С. Г. Конькова
М. С. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 362

Синтез замещенных йодалкинов в присутствии ацетата кадмия (II)

Н. Г. Обосян



Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №3, с. 366

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 546.786:546.742:546.06

REACTION PATHWAY IN THE WO_3 -NiO-Mg-C SYSTEM. DTA/TG STUDY

M. K. ZAKARYAN^{1,2}, O. M. NIAZYAN¹, S. V. AYDINYAN^{1,3} and S. L. KHARATYAN^{1,2}

¹A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia

²Yerevan State University

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

³Tallinn University of Technology

5, Ehitajate tee, Tallinn, 19086, Estonia

E-mail: zakaryan526219@gmail.com

The reaction pathway for the joint reduction of nickel and tungsten oxides with the use of Mg/C combined reducer was studied by DTA/TG technique. It was revealed that reduction of the metal oxides is initiated with double-stage magnesiothermal reduction (reducing the nickel oxide, firstly, and tungsten oxide, secondly) at temperatures near the melting point of magnesium. The carbothermal reduction process started later. Then at 900 °C MgWO_4 salt formation occurs by the interaction of unreduced tungsten oxide with the formed magnesium oxide. According to the data obtained, the heating rate essentially affects stepwise nature of the process. With decreasing the heating rate the magnesiothermal reduction stages were completely splitted.

Figs. 8, references 23.

1. Introduction

Tungsten is an ideal choice in space vehicles and fourth generation nuclear reactor applications [1,2]. However, tungsten applications are limited due to high ductile-brittle transition temperature. Nickel addition modifies the core of dislocation which results in reduction of Peierls stress and enhances the ductility. Moreover, Ni addition facilitates liquid phase sintering to improve densification owing to lower melting point [3-6]. Thanks to that, W-Ni alloys have been adopted for many engineering applications due to their excellent physicochemical properties. High mechanical strength, high Young's modulus, low thermal expansion, good

ductility, excellent resistance to corrosion and radiation, as well as good formability and non-radiation pollution render their performance as mass balance, radiation shielding, corrosion and wear-resistant materials and attractive candidates for using as kinetic energy penetrators to replace the depleted uranium alloys [7,8]. W-Ni alloys are usually fabricated by conventional powder metallurgy (PM), however it consumes too much sintering time and energy and mechanical properties are low due to the coarse grain microstructure of tungsten [9]. Therefore, recent reports illustrate the need of new synthesis technologies to reduce grain size and refine microstructure to improve mechanical properties [10-13]. Energy-saving self-propagating high-temperature synthesis (SHS) or combustion synthesis (CS) provides a technological advance for the synthesis of metal powders, alloys and nanocomposites of high purity in a controllable thermal regime. Due to the application of reactions coupling approach the reduction of metal oxides can be performed at relatively low temperature mode using Mg+C combined reducers [14-16].

However, considering that combustion processes are characterized by high temperatures and high self-heating rates of substances in the combustion front, considerable difficulties arise for exploring the interaction mechanism of the combustion process and optimizing synthesis conditions. Thermal analysis is a very powerful method ranging from exploring interaction mechanism to optimizing synthesis conditions and testing materials properties.

According to the available literature data, the mechanism and kinetics of reduction of separate oxides of tungsten and nickel was recently explored [17,18]. It was revealed that the reduction of nickel (II) oxide with simultaneous utilization of Mg and C is initiated by Mg, followed by simultaneous action of magnesium and carbon, and at the end of the magnesiothermal process the second stage of the carbothermal reduction started leading to the formation of nickel powder. It was established that utilization of Mg/C combined reducer allows to mitigate the reduction temperature of NiO and to decrease the activation energy values compared to the separate carbothermal and magnesiothermal reduction reactions due to the synergistic effect of combined reducers. In the WO_3 -Mg-C ternary system [18] the reduction starts with solid Mg, then continues with stepwise carbothermal reduction of tungsten oxides, and the reduction temperature is shifted to higher temperature range compared to separate magnesiothermal reduction process. However in all cases the reduction completes before temperature reaches melting point of Mg.

The combined reduction of two metals is also of considerable practical interest, since it is precisely the joint reduction of Ni and W that allows to obtain Ni-W composites/alloys with a more uniform microstructure. Thus, co-reduction of WO_3 and NiO oxides with the help of the combined reducing

agent Mg/C is the main task considered in this study. XRD analysis of the quenched products together with the kinetic data of the reduction processes at various stages were used to elucidate the reduction mechanism under non-isothermal conditions by the DTA/TG method.

2. Materials and methods

The experiments were carried out by differential thermal (DTA) and thermogravimetric (TG) analysis methods using Q-1500 instrument (Derivatograph Q1500 MOM, Hungary). The reactive powder mixture (80-200 mg) was placed into one of two crucibles. In the second crucible the Al_2O_3 powder was placed, which is used as a reference material. All measurements were conducted in nitrogen flow ($100\text{--}120\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$). Heating rate was programmed to be 2.5, 5, 10, $20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

As raw materials nickel (II) oxide (reagent grade, Russia, TU 6-09-4125-80), tungsten (VI) oxide (Pobedit Company, Russia, pure, high grade, $\mu < 40\text{ }\mu\text{m}$), magnesium (MPF-3, Russia, pure, particle size $0.15\text{ mm} < \mu < 0.3\text{ mm}$) and carbon (P-803, Russia, $\mu < 0.1\text{ }\mu\text{m}$) were used in experiments.

3. Results and discussion

For better understanding of the reaction mechanism in the $\text{NiO-WO}_3\text{-Mg-C}$ quaternary system, firstly ternary systems ($(\text{NiO-WO}_3\text{-Mg})$, $(\text{NiO-WO}_3\text{-C})$) were explored in the same conditions taking into account the results obtained earlier for the binary (NiO-Mg , NiO-C , $\text{WO}_3\text{-Mg}$, $\text{WO}_3\text{-C}$) and ternary (NiO-Mg-C , $\text{WO}_3\text{-Mg-C}$) systems [17,18].

3.1. $\text{NiO-WO}_3\text{-Mg}$ ternary system

Figure 1 depicts DTA curve for the $\text{NiO}+\text{WO}_3+4\text{Mg}$ stoichiometric mixture. As it can be seen, there are two peaks on the DTA curve ($T_{\text{max}} = 595, 645^\circ\text{C}$), which correspond to the exothermic reductions of the two oxides (Fig. 1).

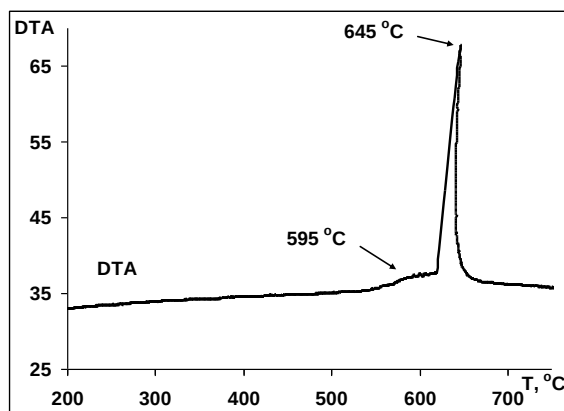


Fig. 1. DTA curve of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+4\text{Mg}$ mixture, $V_h = 10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, $m_0 = 80\text{ mg}$.

The first, weak peak appeared before Mg melting, illustrates the reduction of oxide with a solid + solid mechanism. Unlike the latter, the second reduction stage includes the reducer's melting range.

In order to explore the interaction mechanism and particularly, find out which oxide interacts with magnesium firstly, the heating was interrupted and XRD examinations were performed respectively. The sample cooled down from temperature 605°C besides initial reagents contains small amount of reduced nickel (Fig. 2). XRD pattern of the sample cooled down from 690°C, contain also characteristic peaks of reduced tungsten. At higher temperatures (910°C), the NiO and WO₃ are absent, however apart from the target metals and magnesium oxide, magnesium tungstate, MgWO₄ was also registered (Fig. 2). Thus, according to the data obtained, sequential reduction of oxides occurs: at the first stage the magnesiothermal reduction of nickel oxide takes place, followed by the joint reduction of both oxides. At higher temperatures the MgWO₄ formation occurs by the interaction of unreduced tungsten oxide with the formed magnesium oxide.

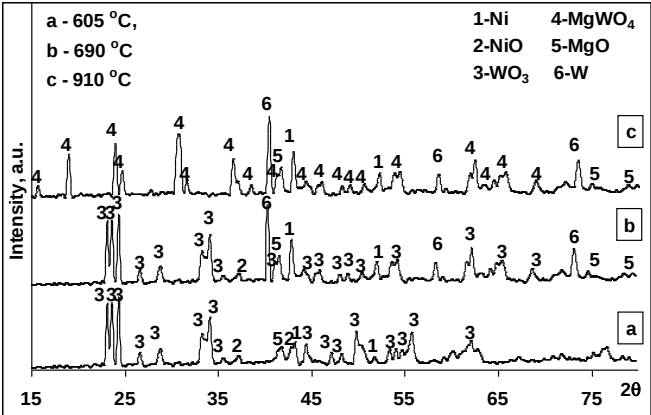


Fig. 2. XRD patterns of the NiO+WO₃+4Mg reaction products cooled down from different characteristic temperatures.

Comparing the obtained data with those for magnesiothermal reduction of individual oxides, it becomes clear that in the case of joint reduction of oxides, the sequence of reduction processes changes. Thus, according to [17,18] the magnesiothermal reduction of tungsten oxide took place at a lower temperature (581°C) compared with the reduction of nickel oxide (664°C) by 80-85°C.

3.2. NiO-WO₃-C ternary system

In the figure 3 the DTG curves for NiO+WO₃+4C and 3NiO+WO₃+4C mixture are shown. These attempts allowed to record two adjacent stages of reduction processes on DTG curves. It was expected that the increase in the NiO amount in the initial mixture will be expressed with more defined signal on the DTG curve. Indeed, the increase of the amount of nickel oxide allows

comprehending that the first stage is the carbothermal reduction of nickel oxide, followed by the reduction of tungsten oxide. The conclusion is based on the fact that when increasing the amount of NiO, spreading of the DTG minimum within 825-920°C temperature range increases (Fig. 3) which corresponds to the nickel oxide reduction area. The latter was followed by the tungsten oxide reduction process (at 925°C).

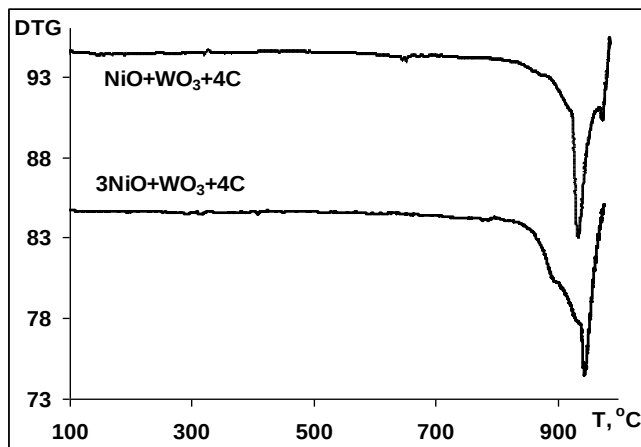


Fig. 3. DTG curves of the NiO+WO₃+4C, 3NiO+WO₃+4C mixtures, $V_h = 20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, $m_0 = 200\text{ mg}$.

Thus, by the introduction of tungsten oxide into NiO-C system, the reduction of nickel oxide shifts to the higher temperature area (Fig. 4) as registered in [18]. However, unlike magnesiothermal reduction of two oxides, exchange of positions of reduction processes (in terms of sequence) does not occur [17,18].

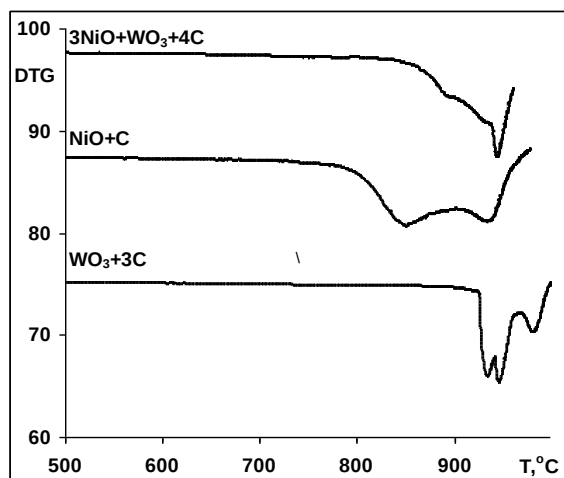


Fig. 4. DTG curves of the NiO+WO₃+4C, NiO+C, WO₃+3C mixtures, $V_h = 20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, $m_0 = 200\text{ mg}$.

According to XRD analysis results obtained for the products of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+4\text{C}$ mixture quenched at 960°C , nickel and tungsten oxides interact at high temperatures with formation of nickel tungstate, NiWO_4 , (Fig. 5). Thus, instead of full carbothermal reduction, the formation of nickel tungstate took place. It means that the reaction of salt formation proceeds earlier/faster than carbothermal reduction, therefore nickel tungstate reduction would take place at higher temperatures.

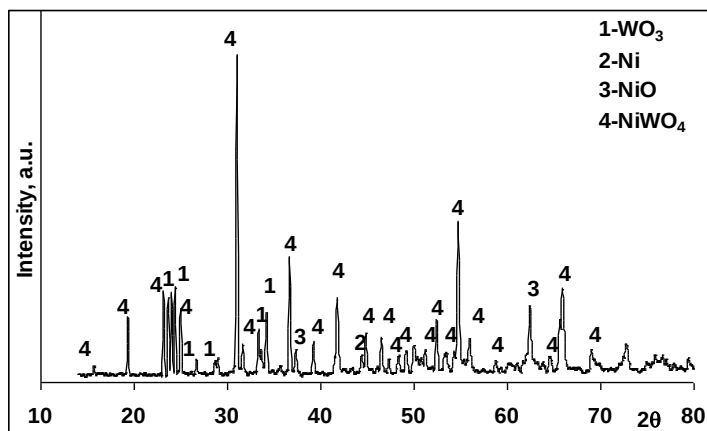


Fig. 5. XRD pattern of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+4\text{C}$ reaction product, $T = 960^\circ\text{C}$, $V_h = 20^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

3.3. $\text{NiO}-\text{WO}_3-\text{Mg}-\text{C}$ quaternary system

The kinetics and mechanism of combined reduction process of metal oxides have been investigated from different points of view. It was found that the reduction process of metal oxide mixtures is mainly characterized by a stepwise course of reaction. As usual, the initial reduction of thermodynamically less stable metal oxides facilitates the reduction of the others [19-21]. As an example, according to the [19] in the WO_3/CuO system the formation of metallic copper clearly accelerates the reduction of WO_3 .

As can be seen from the DTA/TG/DTG curves for the $\text{NiO}+\text{WO}_3+\text{Mg}+2\text{C}$ quaternary mixture (Fig. 6) the process was initiated with double-stage magnesiothermal reduction (with T_{max} at 615 and 660°C). The endothermic stage observed on the DTA curve at $645\text{--}650^\circ\text{C}$ corresponds to the magnesium melting. It can be concluded from the behavior of TG/DTG curves (Fig. 6), that the decrease in the mixture's mass started after the magnesiothermal reduction ($\text{DTG}_{\text{min}} = 927^\circ\text{C}$).

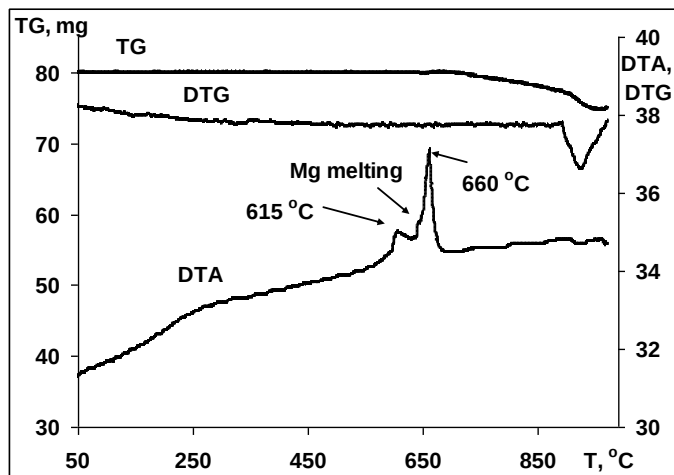


Fig. 6. DTA/TG/DTG curves of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+\text{Mg}+2\text{C}$ mixture, $V_h = 5^\circ \cdot \text{min}^{-1}$, $m_0 = 80 \text{ mg}$.

To find out the priority of reactions, the process has been interrupted at 630 and 700°C (after two magnesiothermal stages). The samples cooled down from different temperatures were exposed to XRD examinations.

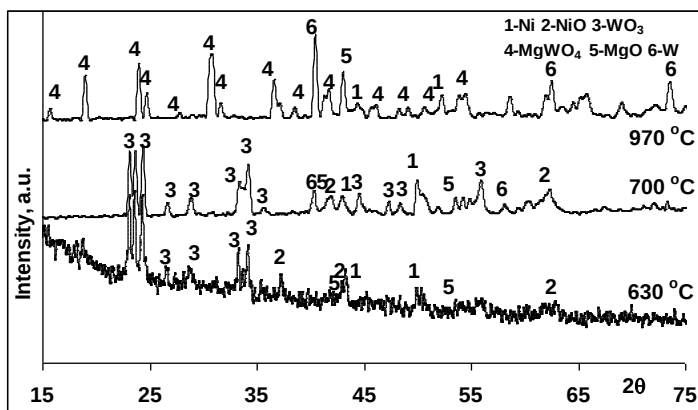


Fig. 7. XRD patterns of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+\text{Mg}+2\text{C}$ reaction products cooled down from different temperatures.

According to the results obtained, the sample cooled down from 630°C contains tungsten oxide, nickel oxide, magnesium oxide and reduced nickel. In the sample cooled down from 700°C reduced tungsten was also observed. When the temperature reaches 970°C, the MgWO_4 formation process begins (Fig.7). Besides, presumably based on the TG/DTG curves (Fig. 6), carbon began to participate in the reduction process. It can be concluded, that the reduction process starts by magnesium reduction of the nickel oxide, firstly, and tungsten oxide, secondly. Later, the reduction process was continued by carbon that reacts with the rest oxides. At much higher temperatures the MgWO_4 salt formation took place.

The examinations for the $\text{NiO}+\text{WO}_3+\text{Mg}+2\text{C}$ mixture were performed at various heating rates for exploring influence of the heating rate on the reaction pathway. As can be seen (Fig. 8) the heating rate essentially affects the expression of the stepwise nature of the process. With decreasing of the heating rate the exothermic magnesiothermal reduction stages were splitted completely. In the case of $20^\circ\cdot\text{min}^{-1}$ heating rate, the stages are completely overlapped (Fig. 8).

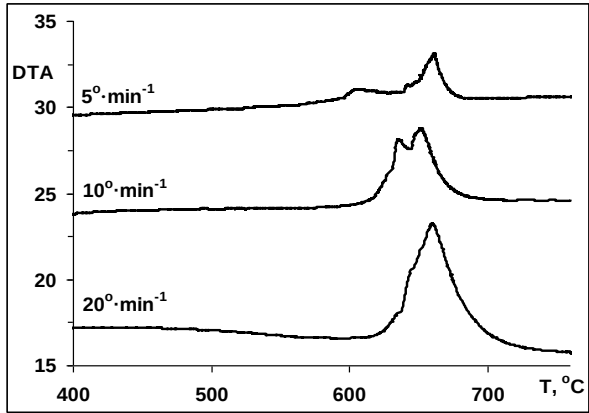


Fig. 8. DTA curves of the $\text{NiO}+\text{WO}_3+\text{Mg}+2\text{C}$ mixture at various heating rates.

3.4. $\text{NiWO}_4\text{-Mg-C}$ system

The series of experiments were carried out for the $\text{NiWO}_4\text{-Mg-C}$ system too, for clarifying the difference between the mechanisms of the oxides and salt reduction processes. Some outcomes could be enumerated from the examinations: (i) magnesiothermal reduction of the initial salt NiWO_4 starts before magnesium melting, (ii) addition of carbon leads to the shift of magnesiothermal reduction to higher temperatures and the reduction starts by molten magnesium, (iii) carbothermal reduction process doesn't proceed in the given temperature range and in the presence of carbon further reduction process is inhibited. It is worthy to note that magnesio-carbothermal reduction process for this system is completely different from those for the CuMoO_4 and CuWO_4 [22-23]. Unlike those, in this case the potential temperature domain of the used device is not enough for complete reduction of both metals from the initial NiWO_4 .

ՓՈԽԱԶԳԵՅՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ $\text{WO}_3\text{-NiO-Mg-C}$ ՆԱԽԱԿԱՐԳՈՒՄ. ԴԵՐԻՎԱՏՈԳՐԱՖԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Մ. Կ. ԶԱԲԱՐՅԱՆ, Օ. Մ. ՆԻԱԶՅԱՆ, Ս. Վ. ԱՅԴԻՆՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՈՒԱՏՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է NiO և WO_3 օքսիդների համատեղ վերականգնման մեխանիզմը Mg/C համակցված վերականգնիչով գծային տաքացման պայմաններում: Բացահայտվել է, որ պրոցեսն սկսվում է մետաղների օքսիդների երկփուլ մագնեզիումով վերա-

կանգնմամբ (սկզբում նիկելի օքսիդի, այնուհետև՝ վոլֆրամի օքսիդի): Կարբոթերմ վերականգնման պրոցեսն ընթանում է ավելի բարձր ջերմաստիճաններում: Ջերմաստիճանի հետագա բարձրացումն ուղեկցվում է նաև $MgWO_4$ աղի առաջացմամբ: Ստացված սվյալների համաձայն, տաքացման արագությունը զգալիորեն ազդում է պրոցեսի փուլային բնույթի դրսևորման վրա, մասնավորապես, տաքացման արագության նվազմանը զուգընթաց հնարավոր է դառնում ամբողջովին բաժանել երկու օքսիդների մագնիզիում-մաթերմ վերականգնման էկզոթերմ փուլերը:

ДТА/ТГ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ В СИСТЕМЕ WO_3 -NiO-Mg-C

М. К. ЗАКАРЯН^{1,2}, О. М. НИАЗЯН¹, С. В. АЙДИНЯН^{1,3} и С. Л. ХАРАТЯН^{1,2}

¹Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2

²Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

³Таллинский технологический университет

Энтайате ул. 5, Таллинн, 19086, Эстония

E-mail: zakaryan526219@gmail.com

Исследован механизм восстановления оксидов NiO и WO_3 комбинированным восстановителем Mg/C в условиях линейного нагрева. Установлено, что процесс начинается двухстадийным магнизотермическим восстановлением металлов (сначала оксида никеля, затем оксида вольфрама). Карботермическое восстановление протекает при более высоких температурах. При этом наблюдается также образование соли $MgWO_4$. Согласно полученным данным, скорость нагрева существенно влияет на проявление ступенчатой природы процесса восстановления. В частности, с уменьшением скорости нагрева экзотермические стадии магнизотермического восстановления полностью разделяются.

REFERENCES

- [1] Rieth M., Dudarev S.L., Gonzalez de Vicente S.M., Aktaa J., Ahlgren T. // J. Nucl. Mater., 2013, v. 432, №1-3, p. 482.
- [2] Chechenin N.G., Chuvilskaya T.V., Shirokova A.A., Kadenskii A.G. // Phys Atom Nucl, 2015, v. 78, №1, p. 159.
- [3] Wurster S., Baluc N., Battabyal M., Crosby T., Du J., García-Rosales C., Hasegawa A., Hoffmann A., Kimura A., Kurishita H., Kurtz R.J., Li H., Noh S., Reiser J., Riesch J., Rieth M., Setyawan W., Walter M., You J.H., Pippan R. // J. Nucl. Mater., 2013, v. 442, №1-3, p. S181.
- [4] Kemp P.B., German R.M. // J. Less Common Met., 1991, v. 175, №2, p. 353.
- [5] Patra A., Saxena R., Karak S.K., Laha T., Sahoo S.K. // J. Alloy. Compd., 2017, v. 707, p. 245.
- [6] Talekar V.R., Patra A., Sahoo S.K., Karak S.K., Mishra B. // Int. J. Refract. Met. H., 2019, v. 82, p. 183.
- [7] Donten M., Henriks C., Zbigniew S. // Electrochim. Acta, 2000, v. 45, №20, p. 3389.
- [8] Królikowski A., Płońska E., Ostrowski A., Donten M., Stojek Z. // J. Solid State Electr., 2019, v. 13, №2, p. 263.
- [9] Bhattacharjee P.P., Ray R.K., Upadhyaya A. // Scripta Mater., 2005, v. 53, №12, p. 1477.

- [10] *Al-Kelesh H., Abdel Halim K.S, Nasr M.I. // J. Mater. Res., 2019, v. 31, №19, p. 2977.*
- [11] *Shu-dong L., Jian-hong Y., Ying-Li G., Yuan-dong P., Li-ya L., Jun-ming R. // J. Alloy. Compd., 2009, v. 473, №1-2, p. L5.*
- [12] *Fan J.L., Liu T., Cheng H., Wang D. // J. Mater. Process. Technol., 2008, v. 208, p. 463.*
- [13] *Elias L., Scott K., Hegde A.Ch. // J. Mater. Eng. Perform., 2015, v. 24, №11, p. 4182.*
- [14] *Aydinyan S.V., Kirakosyan H.V., Zakaryan M.K., Abovyan L.S., Kharatyan S.L., Peikrishvili A., Mamniashvili G., Godibadze B., Chagelishvili E.Sh., D.R. Lesuer, Gutierrez M. // Eurasian Chem.-Technol. J., 2018, v. 20, №4, p. 301.*
- [15] *Kirakosyan H.V., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L. // Int. J. SHS, 2016, v. 25, №4, p. 215.*
- [16] *Zakaryan, M., Kirakodyan H., Aydinyan S., Kharatyan S. // Int. J. Refract. Met. H., 2017, v. 64, p. 176.*
- [17] *Zakaryan M.K., Niazyan O.M., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L. // Arm. Chem. J., 2018, v.71, №4, p. 473.*
- [18] *Baghdasaryan A.M., Niazyan O.M., Khachatryan H.L., Kharatyan S.L. // Int. J. Refract. Met. H., 2014, v. 43, p. 216.*
- [19] *Aydinyan S., Kirakosyan H., Niazyan O., Tumanyan M., Nazaretyan Kh., Kharatyan S. // Arm. J. Phys., 2016, v. 9, №1, p. 83.*
- [20] *Kirakosyan H., Minasyan T., Niazyan O., Aydinyan S., Kharatyan S. // J. Therm. Anal. Calorim., 2016, v. 123, №1, p. 35.*
- [21] *Aydinyan S., Nazaretyan Kh., Zargaryan A, Tumanyan M., Kharatyan S. // J. Therm. Anal. Calorim., 2018, v. 133, №1, p. 261.*
- [22] *Aydinyan S.V., Kirakosyan H.V., Niazyan O.M., Kharatyan S.L. // Arm. Chem. J., 2015, v.68, №2, p. 196.*
- [23] *Aydinyan S.V., Kirakosyan H.V., Tumanyan M., Kharatyan S.L. // Abstract of the IV International Conference "Current Problems of Chemical Physics", Yerevan, 5-9 October, 2015, p.143.*

**АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИОННЫЕ ЦЕНТРЫ ФОЛИЕВОЙ
КИСЛОТЫ. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ**

Յ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Գ. ԴԱՎԵՅԱՆ, Ս. Դ. ԱՐՏԵՆՏՅԵՎ և Լ. Ա. ԿԱՎԱԴՅԱՆ

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

Поступило 14 V 2019

Квантово-химическими расчетами с использованием гибридных методов B3LYP и M06-2X теории функционала плотности (DFT) определены структура оптимальной конформации фолиевой кислоты, энтальпии образования радикалов при отрыве атома водорода от гидроксильной и аминных групп молекулы фолиевой кислоты. На основе проведенных расчетов были выявлены реакционные центры фолиевой кислоты, ответственные за ее антирадикальные свойства в реакциях переноса атома водорода.

Рис. 2, табл. 4, библиографических ссылок 28.

В настоящее время одной из важнейших проблем является негативное воздействие на живые организмы вредных факторов окружающей среды. Значительную роль в этих процессах играют свободные радикалы, которые могут изменять свойства биологических мембран, атаковать другие жизненно важные мишени клеток и тем самым влиять на функциональное состояние клеток.

В связи с этим становится понятен повышенный интерес к работам по синтезу и испытанию различных соединений, обладающих антирадикальными и антиоксидантными свойствами.

С этой точки зрения исследование антирадикальной способности фолиевой кислоты (ФА) является актуальной задачей [1, 2]. Фолиевая кислота (N-[4-(2-амино-1,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинилметиламино)бензоил]-L-глутаминовая кислота или птероил глютаминовая кислота) – это водорастворимый витамин группы В (витамин В₉) [3].

Фолиевая кислота широко применяется с целью обогащения пищевых продуктов и биологически активных добавок. В организме челове-

ка фолиевая кислота превращается в свою активную форму посредством фермента дигидрофолатредуктазы [4]. Она имеет большое значение для общего здоровья человека, особенно в периоды быстрого деления и роста клеток [5, 6]. В организме (*in vivo*) фолиевая кислота участвует в процессах передачи одноуглеродных групп (метил-, метилен-, формимино-) и их превращений в нуклеотиды, в метаболизме моноаминов и белков, в регулировании экспрессии генов, в биосинтезе белков, моноаминов, нейротранспортеров, а также может выступать в качестве кофермента в важнейших биохимических процессах [7-9].

Антиоксидантная активность фолиевой кислоты осуществляется разными химическими механизмами – начиная с антирадикальной активности до дезактивации ферментов, генерирующих свободные радикалы. Фолиевая кислота обладает высокой способностью предотвращать окислительную деструкцию крови человека [10, 11]. Она является эффективным хелатором – связывает ионы переходных металлов, ингибируя реакцию Фентона (каталитический распад пероксида водорода с образованием свободных радикалов) и соответственно "окислительный стресс" в организме [12, 13].

По исследованиям авторов, антирадикальная способность фолиевой кислоты обусловлена присутствием гидроксильной ОН группы в птеридиновом кольце молекулы (рис. 1). В то же время имеется лишь ограниченная информация об антирадикальных реакционных центрах и количественных характеристиках антиоксидантной способности фолиевой кислоты [10, 14, 15].

Кроме ОН группы, в качестве антирадикальных и антиоксидантных реакционных центров могут выступать также аминная группа птеридинового кольца, NH группа *para*-аминобензойной кислоты (рис. 1). В связи с этим актуальной задачей является количественное исследование антирадикальной и антиоксидантной активности фолиевой кислоты, выявление антирадикальных реакционных центров на молекулярном уровне.

Теоретические расчеты с целью установления взаимосвязи структуры фолатов с их антиоксидантной активностью на примере 4-гидроксипиримидина (4-НР) проводились в [16]. Было установлено, что антиоксидантная активность 4-НР и его производных хорошо коррелирует с рассчитанными значениями энергий диссоциации и потенциалов ионизации.

В настоящее время в литературе отсутствуют детальные данные по исследованию антирадикальных реакционных центров фолиевой кислоты.

Целью представленной работы являлось выявление антирадикальных реакционных центров фолиевой кислоты на основе расчета энтальпий образования радикалов при отрыве атома водорода от ее гидроксильных и аминных групп. Полученные результаты дают полезную ин-

формацию для дальнейшего развития исследований в области использования фолиевой кислоты в химиопрофилактике и терапии.

Расчетные методы

Расчеты проводились гибридными методами B3LYP и M06-2X теории функционала плотности (DFT). В ряде случаев использовались также методы AM1 [17], PM3 и PM6 [18, 19].

Предварительная оптимизация структурных параметров фолиевой кислоты проводилась полуэмпирическими методами AM1, PM3 и PM6. Эти параметры в дальнейшем использовались в качестве начальных при расчетах методами более высокого уровня – B3LYP/6-31G(d,p) и M06-2X/6-31G(d,p), для систем, получаемых при отрыве атома водорода от молекулы фолиевой кислоты.

Метод B3LYP (Beck3-Lee-Yang-Parr) является наиболее распространенным и используемым гибридным методом DFT [20, 21]. Он хорошо описывает процессы, связанные с большинством классов соединений, и наиболее часто и успешно применяется в расчетах систем с открытыми электронными оболочками [22].

Однако этот метод не учитывает дисперсионные взаимодействия, вследствие чего при расчетах может выявляться недооценка величин барьеров реакций, энергетических параметров реакций изомеризации углеводов, неточное описание процессов, в которых существенную роль играют эффекты, связанные с вандерваальсовским взаимодействием [23]. В связи с этим нами проводились также расчеты с использованием гибридного функционала M06-2X более высокого уровня, который разработан для расчетов термохимической кинетики, невалентных взаимодействий и возбужденных состояний [24, 25].

Как известно, наиболее распространенный способ описания атомных орбиталей (АО) состоит в использовании атомных функций гауссова типа. В наших исследованиях расчеты осуществлялись с использованием наборов базисных функций 6-31G(d,p). Выбор набора базисных функций 6-31G(d,p) означает, что требуется использовать 6 гауссовых функций для описания АО внутренних электронов. В базисный набор включены также функции *d*-типа для тяжелых атомов и *p*-типа для водорода, позволяющие описать поляризацию АО [26].

В настоящем исследовании использовались программные пакеты Gaussian 98 [27] и Gaussian 09 [28].

Все расчеты проводились для давления 1 атм и температуры 298.15 К.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена структурная формула фолиевой кислоты (ФА). С целью упрощения изложения результатов расчета на этом рисунке указаны также номера атомов.

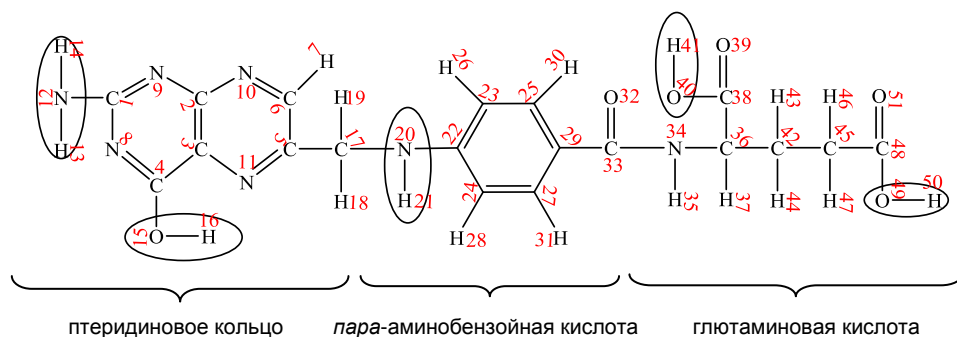


Рис. 1. Структурная формула фолиевой кислоты, ее антирадикальные реакционные центры (отмечены кружочками) и нумерация атомов.

С целью определения структуры фолиевой кислоты были произведены расчеты с оптимизацией ее геометрических параметров по минимуму энергии. Структура оптимальной конформации фолиевой кислоты показана на рис. 2. В табл. 1 приведены длины связей в структуре молекулы ФА, полученные в результате ее оптимизации, проведенной различными методами.

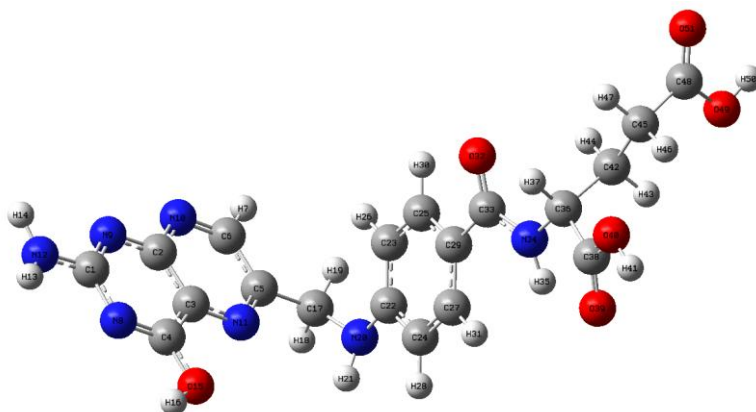


Таблица 1

**Длины связей (Å) в структуре молекулы фолиевой кислоты,
оптимизированной различными методами**

Связь	Метод расчета				
	B3LYP 6-31G(d,p)	M06-2X 6-31G(d,p)	AM1	PM3	PM6
R(1,8)	1.373	1.3719	1.4089	1.3983	1.4077
R(1,9)	1.3265	1.3191	1.3732	1.3583	1.3787
R(1,12)	1.3567	1.3522	1.3843	1.3948	1.3696
R(2,3)	1.426	1.415	1.454	1.4192	1.4478
R(2,9)	1.3511	1.3495	1.3721	1.3769	1.3673
R(2,10)	1.3627	1.3606	1.403	1.3971	1.4054
R(3,4)	1.4368	1.4362	1.4541	1.4382	1.4433
R(3,11)	1.3471	1.3449	1.3715	1.3826	1.3769
R(4,8)	1.3089	1.3017	1.334	1.3435	1.3481
R(4,15)	1.3368	1.3289	1.3646	1.3412	1.343
R(5,6)	1.4214	1.4219	1.451	1.4385	1.4559
R(5,11)	1.3231	1.3144	1.3283	1.3301	1.3271
R(5,17)	1.5224	1.5183	1.5152	1.5041	1.5138
R(6,7)	1.0906	1.0907	1.1064	1.098	1.103
R(6,10)	1.3177	1.3103	1.3162	1.3213	1.3217
R(12,13)	1.006	1.005	0.9905	0.9931	1.0079
R(12,14)	1.0068	1.0059	0.9917	0.9935	1.0108
R(15,16)	0.972	0.9691	0.9749	0.9532	1.0147
R(17,18)	1.097	1.0954	1.1314	1.1096	1.122
R(17,19)	1.0934	1.0948	1.1266	1.1152	1.1161
R(17,20)	1.4517	1.4444	1.4369	1.4766	1.478
R(20,21)	1.012	1.0118	1.0031	0.9979	1.022
R(20,22)	1.3915	1.3912	1.4041	1.4339	1.4061
R(22,23)	1.4085	1.4031	1.4142	1.4025	1.4145
R(22,24)	1.4106	1.4051	1.4192	1.4041	1.4191
R(23,25)	1.3888	1.3872	1.3887	1.3868	1.39
R(23,26)	1.084	1.0843	1.0996	1.1009	1.0877
R(24,27)	1.3861	1.3828	1.3874	1.3871	1.3883
R(24,28)	1.087	1.0863	1.1012	1.0972	1.0873
R(25,29)	1.4005	1.3938	1.3996	1.3953	1.4054
R(25,30)	1.0847	1.0852	1.103	1.0962	1.0945
R(27,29)	1.4049	1.3994	1.3987	1.3962	1.4051
R(27,31)	1.0866	1.0866	1.1018	1.097	1.0928
R(29,33)	1.4927	1.4921	1.4848	1.4883	1.4841
R(32,33)	1.233	1.2247	1.2473	1.2205	1.2196
R(33,34)	1.3695	1.3639	1.3896	1.4316	1.4089
R(34,35)	1.0093	1.0093	0.9932	0.999	1.0175
R(34,36)	1.4484	1.4424	1.4372	1.485	1.4714
R(36,37)	1.0953	1.0959	1.1357	1.1213	1.1352
R(36,38)	1.521	1.515	1.5278	1.5281	1.5319

Продолжение таблицы 1

R(36,42)	1.5545	1.5443	1.5422	1.5381	1.5424
R(38,39)	1.2133	1.2068	1.2333	1.2185	1.2059
R(38,40)	1.3498	1.3414	1.3603	1.3503	1.3703
R(40,41)	0.973	0.9703	0.9722	0.9526	0.9975
R(42,43)	1.0943	1.0945	1.1219	1.1093	1.1126
R(42,44)	1.0931	1.0934	1.1221	1.11	1.1118
R(42,45)	1.5375	1.5302	1.5139	1.5207	1.5301
R(45,46)	1.0957	1.0951	1.1258	1.1099	1.1188
R(45,47)	1.0925	1.0922	1.1232	1.11	1.114
R(45,48)	1.513	1.5082	1.4942	1.5061	1.5014
R(48,49)	1.3594	1.3502	1.3641	1.3553	1.3779
R(48,51)	1.2102	1.204	1.2337	1.2177	1.2075
R(49,50)	0.9722	0.9694	0.9716	0.9522	0.9956

В обозначении связей в скобках указаны номера атомов, между которыми образуется химическая связь.

Анализ данных табл. 1 показывает, что максимальное расхождение расчетных значений длин связей в молекуле FA, полученных использованными методами, не превышает 2.7%.

Для получения структурных параметров радикалов, образующихся при диссоциации фолиевой кислоты по связям O-H и N-H, в качестве начальных задавались параметры структуры FA, рассчитанные методом M06-2X/6-31G(d,p). Рассчитанные длины связей в амино- и гидроксильных группах фолиевой кислоты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Длины связей (Å) в амино- и гидроксильных группах фолиевой кислоты и радикалов, полученных при отрыве от нее атома водорода, рассчитанные методом M06-2X/6-31G(d,p)

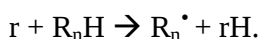
Связь	Соединение						
	FA	R1	R2	R3	R4	R5	R6
R(12,13)	1.005	1.0049	1.0064	1.0257	–	1.005	1.0049
R(12,14)	1.0059	1.0058	1.0057	–	1.0255	1.0059	1.0058
R(15,16)	0.9691	0.969	–	0.9699	0.9694	0.9691	0.9692
R(20,21)	1.0118	–	1.0124	1.0116	1.0116	1.0122	1.0116
R(36,38)	1.515	1.5158	1.5151	1.5152	1.5152	3.0261	1.5155
R(40,41)	0.9703	0.9703	0.9703	0.9703	0.9703	–	0.9703
R(49,50)	0.9694	0.9694	0.9694	0.9694	0.9695	0.9693	–

R1, R2, R3, R4, R5 и R6 – радикалы, образующиеся соответственно при отрыве атомов водорода H21, H16, H13, H14, H41 и H50 от молекулы FA (см. рис. 1).

Практически во всех случаях изменение длин связей в молекуле FA после диссоциации по связям O-H и N-H не превышает 2%. Исключением является радикал R5, образующийся при отрыве атома водорода

H41 от атома кислорода O40 в карбонильной группе глутаминовой кислоты. Длина связи R(36,38) составляет 3.0261 Å, что почти в 2 раза больше исходного значения. При этом отдалившийся фрагмент O=C=O по длине связей C=O и линейному строению может быть идентифицирован как молекула углекислого газа. В то же время система находится в потенциальной яме и удаление этого фрагмента требует определенной энергии, что позволяет предположить образование комплексного соединения.

Как было показано в [16], антиоксидантная активность 4-НР и его производных хорошо коррелирует с рассчитанными значениями энергий диссоциации, что, очевидно, связано с реакцией антиоксиданта (R_nH) с радикалом (r) по механизму переноса атома водорода соответственно уравнению



Процесс диссоциации связей реакционных групп представляется в виде уравнения



В связи с этим нами были определены энергетические параметры (изменение полной энергии и энтальпии) радикалов, получаемых при диссоциации связей N-H и O-H в молекуле фолиевой кислоты.

Энергия диссоциации рассчитывалась по формуле

$$\Delta H = H_{Rn} + H_H - H_{RnH},$$

где ΔH – энтальпия диссоциации химической связи; H_{Rn} – энтальпия радикала, образовавшегося при отрыве атома водорода от фолиевой кислоты; H_H – энтальпия атома водорода; H_{RnH} – энтальпия фолиевой кислоты. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Изменение полной энергии и энтальпии систем, получаемых при диссоциации связей N-H и O-H в фолиевой кислоте, рассчитанные методами B3LYP и M06-2X

Реакция	B3LYP/6-31g(d,p)		M06-2X/6-31g(d,p)	
	ΔE , ккал/моль	ΔH , ккал/моль	ΔE , ккал/моль	ΔH , ккал/моль
FA $\rightarrow$ R1 + H	85.79	86.38	90.50	91.09
FA $\rightarrow$ R2 + H	95.03	95.62	101.85	102.44
FA $\rightarrow$ R3 + H	101.25	101.84	105.80	106.39
FA $\rightarrow$ R4 + H	102.28	102.87	106.90	107.49
FA $\rightarrow$ R5 + H	78.58	79.17	87.27	87.86
FA $\rightarrow$ R6 + H	101.23	101.82	111.28	111.87

Как видно из табл. 3, диссоциация молекулы FA во всех рассмотренных случаях является эндотермическим процессом. При этом наблюдается систематическое расхождение величин ΔH и ΔE , рассчитанных методами B3LYP и M06-2X (табл. 4).

Таблица 4

Переоценка изменений полной энергии и энтальпии, рассчитанных методом M06-2X по сравнению с методом B3LYP

Система	Превышение ΔH и ΔE , рассчитанных методом M06-2X по сравнению с методом B3LYP	
	ΔH (%)	ΔE (%)
R1 + H	5.2	5.2
R2 + H	6.7	6.7
R3 + H	4.3	4.3
R4 + H	4.3	4.3
R5 + H	9.9	9.9
R6 + H	9.0	9.0

Как видно, наибольшие расхождения наблюдаются для разрыва связей O40-H41 и O49-H50.

Наиболее выгодной с энергетической точки зрения является диссоциация по связи атома водорода H41 с атомом кислорода O40 в карбоксильной группе глютаминовой кислоты с образованием радикала R5.

Таким образом, квантово-химическими методами рассчитана оптимизированная пространственная структура фолиевой кислоты и ранжированы реакционные антирадикальные центры согласно значениям энергии диссоциации OH и NH групп. Полученные расчетные данные подтверждают антирадикальные свойства фолиевой кислоты.

**ՖՈՒԼԱԹ-ՎԻ ՀԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻՈՆ ԿԵՆՏՐՈՆՆԵՐԸ:
ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՇՎԱՐԿ**

Ջ. Ն. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Հ. ԴԱՎԹՅԱՆ, Ս. Դ. ԱՐՄԵՆՏԵՎ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ

Խտուկության ֆունկցիոնալի տեսության (DFT) B3LYP և M06-2X հիբրիդային եղանակների օգտագործմամբ քվանտաքիմիական հաշվարկներով որոշվել է ֆոլաթիթվի օպտիմալ ձևափոխության կառուցվածքը, ինչպես նաև վերջինիս մոլեկուլի հիդրօքսիլային և ամինային խմբերից ջրածնի ատոմի պոկմամբ ռադիկալների առաջացման էնթալպիաների արժեքները: Կատարված հաշվարկների հիման վրա ֆոլաթիթվի համար բացահայտվել են ջրածնի ատոմի անցման ռեակցիաներում հակառադիկալային ակտիվության համար պատասխանատու ռեակցիոն կենտրոնները:

ANTIRADICAL REACTION CENTERS OF FOLIC ACID. QUANTUM- CHEMICAL CALCULATION

Z. H. MANUKYAN, A. H. DAVTYAN, S. D. ARSENTEV 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

Currently, one of the most important scientific problems is the study of the negative effect of harmful environmental factors on living organisms. A significant role in these processes is played by free radicals. In this regard, the study of the antiradical ability of folic acid (FA) is an urgent task. In the presented work, the structure of the optimal conformation of folic acid was determined by quantum chemical calculations using the hybrid methods B3LYP and M06-2X of the density functional theory (DFT). To obtain the structural parameters of the radicals formed during the dissociation of folic acid through the O–H and N–H bonds, the parameters of the folic acid structure were set as the initial ones. The enthalpies of formation of radicals formed in the reaction of hydrogen atom abstraction from the hydroxyl and amine groups of the folic acid molecule were calculated. Based on the calculations carried out, the reaction centers of folic acid responsible for its antiradical properties in hydrogen atom transfer reactions were identified. From the energetic point of view, the most favorable is the dissociation of a bond between hydrogen atom and oxygen atom in the carbonyl group of a part of glutamic acid with the formation of a radical. The obtained calculated data confirm the antiradical properties of folic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Lucock M.* // Molecular Genetics and Metabolism, 2000, v. 71, №1-2, p.121.
- [2] *Stanger O.* // Current Drug Metabolism, 2002, v. 3, №2, p.211.
- [3] *Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T.* // Free Radical Biology and Medicine, 2001, v. 30, №12, p.1390.
- [4] *Vladislavic N., Buzuk M., Buljac M., Kozuh S., Bralic M., Brinic S.* // Croat. Chem. Acta, 2017, v. 90, №2, p.231.
- [5] *Kuskur C.M., Kumara Swamy B.E., Jayadevappa H.* // Journal of Biosensors and Bioelectronics, 2017, v. 8, №2, p.1.
- [6] *Venu M., Gupta V.K., Agarwa Sh., Venkateswarlu S., Madhavi G.* // International Journal of Electrochemical Science, 2018, v. 13, p.11702.
- [7] *Tamura T., Pacciano M.F.* // American J. Clinical Nutrition, 2006, v. 83, №5, p.993.
- [8] *Kuskur C.M., Kumara Swamy B.E., Jayadevappa H.* // Anal. Bioanal. Electrochem., 2018, v. 10, №6, p.658.
- [9] *Arvand M., Pourhabib A., Giah M.* // J. Pharm. Anal., 2017, v. 7, №2, p.110.
- [10] *Gliszczyn'ska-S'wigło A.* // Food Chem., 2007, v. 101, №4, p.1480.
- [11] *Stocker P., Lesgards J.F., Vidal N., Chalier F., Prost M.* // Biochim. Biophys. Acta, 2003, v. 1621, p.1.
- [12] *Patro B.S., Adhikari S., Mukherjee T., Chattopadhyay S.* // J. Med. Chem., 2006, v. 2, №4, p.407.
- [13] *Sarna L.K., Wu N., Wang P., Hwang S.Y., Siow Y.L., Karmin O.* // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2012, v. 90, №2, p.155.

- [14] McEneny J., Couston C., McKibben B., Young I.S., Woodside J.V. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2007, v. 77, №1, p.66.
- [15] Nguyen Thi Thuy Nga, Vu Thuy An, Dao Duy Quang // *Vietnam Journal of Science and Technology*, 2018, v. 56, №4A, p.39.
- [16] Hong-Fang Ji, Guang-Yan Tang, Hong-Yu Zhang // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2005, v. 13, № 4, p.1031.
- [17] Dewar M.J.S., Zebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p.3902.
- [18] Stewart J.J.P. // *J. Comp. Chem.*, 1989, v. 10, p.209.
- [19] Stewart J.J.P. // *J. Comp. Chem.*, 1989, v. 10, p.221.
- [20] Becke A.D. // *J. Chem. Phys.*, 1993, v. 98, p.5648.
- [21] Stephens P., Devlin F., Chabalowski C., Frisch M.J. // *J. Phys. Chem.*, 1993, v. 98, №45, p.11623.
- [22] Asatryan R., Davtyan A., Khachatryan L., Dellinger B. // *J. Phys. Chem. A*, 2005, v. 109, №49, p.11198.
- [23] Jursic B.S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1997, v. 3, p.637.
- [24] Zhao Y., Truhlar D.G. // *Theor. Chem. Account*, 2008, v. 120, p.215.
- [25] Zhao Y., Truhlar D.G. // *Acc. Chem. Res.*, 2008, v. 41, №2, p.157.
- [26] Хурсан С.Л. Квантовая механика и квантовая химия, Конспекты лекций, Уфа, ЧП Раянов, 2005, 164 с.
- [27] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Zakrzewski V.G., Montgomery J.A., Stratmann R.E., Burant J.C., Dapprich S., Millam J.M., Daniels A.D., Kudin K.N., Strain M.C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J.W., Petersson G.A., Ayala P.Y., Cui Q., Morokuma K., Salvador P., Dannenberg J.J., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Cioslowski J., Ortiz J.V., Baboul A.G., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Andres J.L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E.S., Pople J.A. Gaussian 98, Revision A.11, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.
- [28] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

**DETERMINATION OF 5-AMINOLEVULINIC ACID IN LIQUID
CULTURES OF PURPLE NON-SULFUR PHOTOSYNTHESIZING
BACTERIA BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

**E. V. MINASYAN¹, A. H. TSATURYAN^{1,2},
N. K. KALANTARYAN¹ and B. A. HARUTYUNYAN¹**

¹ Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

² Yerevan State University
Institute of Pharmacy
1, A. Manoukyan Str, Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: ella.minasyan@yahoo.com

A method of high-performance liquid chromatography (HPLC) was used for determination of producers of 5-aminolevulinic acid (ALA) in liquid cultures of purple non-sulfur photosynthesizing bacteria. ALA is derivatized with formaldehyde in which acetyl acetone in the presence of the amine group of ALA forms the fluorescent product 3,5-diacetyl-1,4-dihydro luidine. The elaboration of the method was carried out on a liquid chromatograph “Waters Separations module 2695” (USA) with fluorescence detection. As a stationary phase, a chromatographic column Armsfer Si C₁₈ was used. The chromatography of ALA was performed in an isocratic mode of elution.

Figs. 2, references 11.

Introduction

5-Aminolevulinic acid (δ -aminolevulinic acid or ALA), an endogenous non-proteinogenic amino acid, is the first compound in the porphyrin synthesis pathway, which leads to *heme* [1] in mammals and chlorophyll [2] in plants.

ALA has recently drawn increasing attention as a photodynamic chemical, which has been widely applied in medical and agricultural fields. This chemical not only has potential applications in tumor-localizing and photodynamic therapy in the case of various cancers, but it also can be used as a favorable biodegradable herbicide and insecticide which is harmless to crops, humans, and animals. Research efforts supporting the microbial production of ALA have received increasing interest due to its dominant

advantages over chemical synthesis, including higher yields, lesser pollutant emissions, and a lesser monetary cost.

ALA synthesis using photosynthetic bacteria (PSB) is a promising approach in various microbial synthesis methods [3-6]. In addition, ALA could increase plants' tolerance to low temperature and high salt concentration, and it might also be utilized as an efficient promoting factor for several crop yields even at low concentrations [7, 8]. ALA was mainly synthesized through chemical methods, and six potent synthetic methods have been proposed [7].

Nowadays, 5-ALA is mostly produced using microbial fermentation, namely by photosynthetic bacteria because chemical synthesis of 5-ALA has lower yields and is more complicated in comparison to microbial production [9]. Production of 5-ALA has been reported using both wild strains of bacteria and their mutants. Application of mutant strains is far more appropriate for 5-ALA production. So far many different strains of photosynthetic bacteria together with their mutants have been tested for their 5-ALA production capacities [10].

This paper is devoted to determination of 5-ALA in several wild strains of photosynthetic non-sulfur purple *Rhodobacter (Rba.) capsulatus*, *Rba. sphaeroides*, *Rhodopseudomonas (Rps.) palustris* using HPLC methodology.

Materials and methods

Chromatography

Waters 2695 Separations Module (USA) liquid chromatograph with a Waters 2475 fluorescence detector was used. As a stationary phase, a chromatographic column Armsfer Si C₁₈ 5-8 μ , 250 $\times$ 4 mm (PLIVA - Lachema a. s., Brno, Czech) was used. The determination of ALA was performed in an isocratic mode of elution. As a mobile phase CH₃CN (0.1% TFA) and water (0.1% TFA) (v/v 30/70) was used, flow rate was 1 ml/min, detection was carried out at a wavelength of λ_{ex} =350, λ_{em} =450, column temperature was 30°C, injection volume – 10 μ l. Chemical reagents and eluents from Sigma-Aldrich with a purity of > 99.9% (gradient grade, for HPLC) were used.

HPLC ALA assay

A fluorescent derivative of ALA was prepared based on the Hantzsch reaction of formaldehyde in which acetyl acetone in the presence of the amine group of ALA forms the fluorescent product 3,5-diacetyl-1,4-dihydrolutidine [11]. 50 μ l of the culture supernatant was reacted with 3.5 ml of acetyl acetone reagent, acetyl acetone: ethanol: water (15:10:75 by vol.) containing 0.4% NaCl, and 0.45 ml formaldehyde solution (8.5% v/v). This mixture was heated for 30 min at 100°C and then cooled in an ice bath. It

was left to stand in the dark until HPLC analysis with a fluorescence detector (Waters USA). 10 μ l of the reaction mixture was injected into the Armsfer Si C₁₈ column.

Results and discussion

In this research, we studied representatives of photosynthetic non-sulfur purple bacteria of species *Rba. capsulatus* MDC 6508, *Rba. sphaeroides* MDC 6509, *Rba. sphaeroides* MDC 6511 and *Rps. palustris* MDC 6506, previously isolated from various sources of mineral waters of Armenia and maintained in the Laboratory of Energy Alternative Sources.

HPLC analysis showed that the yield of 5-ALA on chromatograms averaged 310 seconds. (Fig. 1). The test substance is well detected, which makes it possible to use this method both for the purpose of identification and quantitative assessment of the content of 5-ALA in the metabolic products of the investigated cultures of purple bacteria.

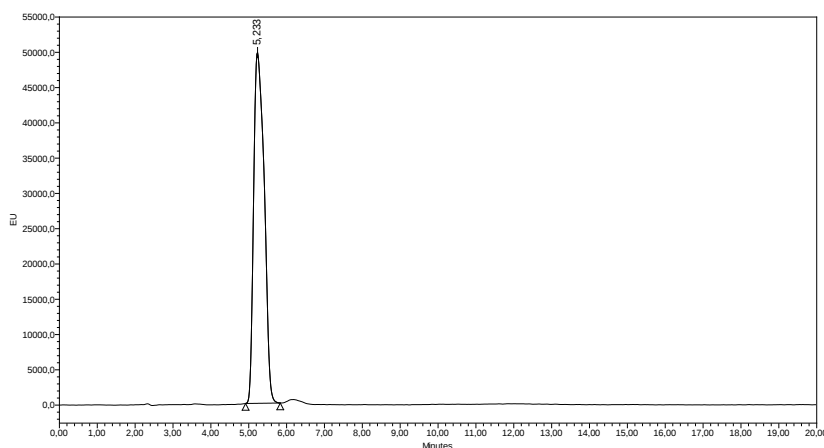


Fig.1. HPLC chromatogram of a standard sample of 5-ALA hydrochloride.

At the same time, after the corresponding pretreatment, metabolic products (culture liquid) of selected crops – potential producers of 5-ALA *Rba. capsulatus* MDC 6508, *Rba. sphaeroides* MDC 6509, *Rba. sphaeroides* MDC 6511 and *Rps. palustris* MDC 6506, were prepared for analysis. Figure 2 presents HPLC analyses of the metabolites of these strains, from which it can be seen that the objects of research contain 5-ALA similarly to the standard.

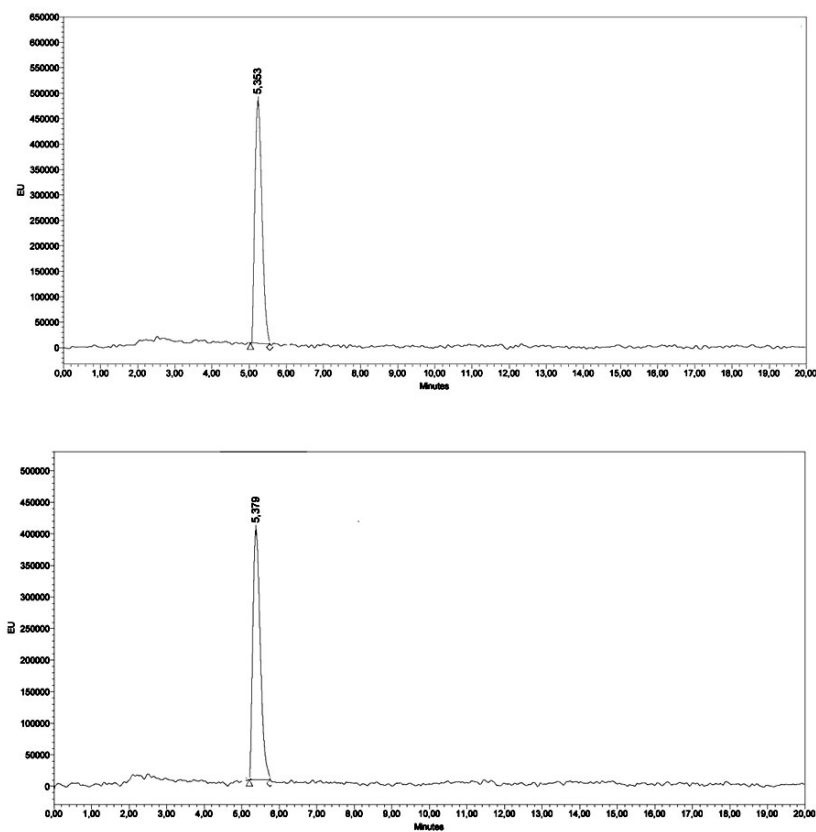


Fig. 2. HPLC chromatogram of culture fluids of photosynthetic non-sulfur purple bacteria: A - *Rba.sphaeroides* MDC 6509, B – *Rps. palustris* MDC 6506.

Using the data obtained (Fig. 2), the values of the concentrations of 5-aminolevulinic acid were calculated.

The concentration of 5-ALA in the culture fluids was calculated by an external standard method. The accuracy of this method is 2–3%. To perform this method, standard solutions of known concentrations of the compound of interest are prepared with one standard that is similar in concentration to the unknown. A fixed amount of sample is injected.

The concentration of the unknown is then determined according to the following formula:

$$Conc_{unknown} = \left(\frac{Area_{unknown}}{Area_{known}} \right) * Conc_{known}$$

Thus, it was established that the studied strains of photosynthetic non-sulfur purple bacteria, cultivated on Ormerod liquid medium, under standard growth conditions, synthesize ALA. The best producers according to the results of the analysis, were cultures of *Rba. sphaeroides* MDC 6509 and *Rps. palustris* MDC 6506, synthesizing 13 and 13.3 mg of 5-ALA per liter, respectively.

Acknowledgment

This work was supported by the RA MES Science Committee, in the frames of the research projects №16A-1f37 “The study of features of 5-aminolevulinic acid biosynthesis by photosynthetic bacteria” and №18T-1F118 “Study of the systematic and taxonomic affiliation of photosynthetic purple bacteria”.

ԾԻՐԱՆԱԳՈՒՅՆ ՈՉ ԾԾՄԲԱՅԻՆ ՖՈՏՈՍԻՆԹԵԶՈՂ ԲԱԿԵՐԻԱՆԵՐԻ ԿՈՒՆԿՈՒԹՅԱՆ ՆԵՂՈՒԿՈՒՄ 5-ԱՄԻՆԼԵՎՈՒԼԻՆԻՆԱԹՈՎԻ ՆՈՒՅՆԱԿԱՆԱՅՈՒՄԸ ԲԱՏՔ ԵՂԱՆԱԿՈՎ

Է. Վ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ա. Օ. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ,
Ն. Բ. ԿԱԼԱՆԹԱՐՅԱՆ և Բ. Ա. ԱՐՈՒՅՈՒՆՅԱՆ

Բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաֆիայի (ԲԱՀՔ) մեթոդով նույնականացվել են ծիրանագույն ոչ ծծմբային ֆոտոսինթեզող բակտերիաների կուլտուրալ հեղուկներում 5-ամինալևուլինատթվը: Մեթոդը իրականացվել է «Waters Separations module 2695» (ԱՄՆ) հեղուկային քրոմատոգրաֆի վրա՝ ֆլուորոսցենտային դետեկցմամբ: Որպես անշարժ ֆազ օգտագործվել է Armsfer Si C_{18} 5-8 μ , 250×4 մմ (PLIVA - Lachema a. s., Բռնո, Չեխիա) աշտարակը: 5-ամինալևուլինատթվի քրոմատոգրաֆիան իրականացվել է իզոկրատիկ եղանակով: Որպես շարժական ֆազ օգտագործվել է CH_3CN (0, 1% TFA) և ջուր (0, 1% TFA) 30/70 ծավալային հարաբերությամբ: Հոսքի արագությունը՝ 1 մլ/րոպե, ֆլուորոսցենտային ալիքի երկարությունը՝ $\lambda_{ex}=350$, $\lambda_{em}=450$:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КУЛЬТУРАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЯХ НЕСЕРНЫХ ФОТОСИНТЕЗИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Յ. Վ. ՄԻՆԱՏՅԱՆ¹, Ա. Օ. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ^{1,2}, Ն. Կ. ԿԱԼԱՆԹԱՐՅԱՆ¹ և Բ. Ա. ԱՐՈՒՅՈՒՆՅԱՆ¹

¹ Научно-производственный центр “Армбиотехнология” НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

² Ереванский государственный университет
Институт фармации
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: ella.minasyan@yahoo.com

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определено содержание 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) в культуральных жидкостях фотосинтезирующих несерных пурпурных бактерий. Разработка метода осуществлялась на жидкостном хроматографе “Waters Separations module 2695” (США) с помощью флуоресцентного детектирования. В качестве хиральной фазы использовали хроматографическую колонку Armsfer Si C_{18} 5-8 μ м, 250×4 мм (PLIVA – Lachema a. S., Брно, Чехия). Хроматографию АЛК выполняли в изократическом режиме элюирования. В качестве подвижной фазы использовали CH_3CN (0,1%

TFA) и воду (0,1% TFA) (об./об. 30/70), при скорости потока – 1 мл / мин. Детектирование проводили при длине волны $\lambda_{\text{ex}} = 350$ и $\lambda_{\text{em}} = 450$.

REFERENCES

- [1] Gardener L.C., Cox T.M. // The Journal of Biological Chemistry, 1988, v. 263, №14, p. 6676.
- [2] Wettstein D., Gough S., Kannangara C.G. // The Plant Cell, 1995, v. 7, p. 1039.
- [3] Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., Mehrkens J.H., Obermeier A., Stepp H., Stummer W., Baumgartner R. // Lasers in Surgery and Medicine, 2007, v. 39, p. 386.
- [4] Bhowmick R., Girotti A.W. // Free Radical Biology and Medicine, 2010, v. 48, p. 1296.
- [5] Johansson A., Palte G., Schnell O., Tonn J.C., Herms J., Stepp H. // Photochemistry and Photobiology, 2010, v. 86, p. 1373.
- [6] Kang Z., Zhang J., Zhou J., Qi Q., Du G., Chen J. // Biotechnol Adv., 2012, v. 30, p. 1533.
- [7] Sasaki K., Watanabe M., Tanaka T. // Applied Microbiology and Biotechnology, 2002, v. 58, p. 23.
- [8] Liu S., Zhang G., Li X., Zhang J. // Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, v. 98, p. 7349.
- [9] Zhang Z., Li H., Zhou W., Takeuchi Y., Yoneyama K. // Plant Growth Regulation, 2007, v. 49, p. 27.
- [10] Sasaki K., Tanaka T., Nishizawa Y., Hayashi M. // Journal of Fermentation and Bioengineering, 1991, v. 71, p. 403.
- [11] Li Q., Sritharathikhum P., Oshima M., Motomizu S. // Analytica chimica acta, 2008, v. 612, p. 165.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF GREEN MICROALGAE
PARACHLORELLA KESSLERI AND CHLORELLA VULGARIS
AS A PROTEIN ADDITIVE**

**N. K. KALANTARYAN¹, L. A. STEPANYAN¹, A. S. DADAYAN²,
E. V. MINASYAN¹ and V. B. GOGINYAN¹**

¹Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

²Yerevan State University
Institute of Pharmacy

1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: narine_kalantaryan@yahoo.com

The comparative evaluation of green unicellular microalgae *Parachlorella kessleri* and *Chlorella vulgaris* biomass as an additional protein and essential amino acids source has been performed.

The total protein amount determined by the modified Kjeldahl method showed up to 43.3% and 55% protein content for the *P. kessleri* and *C. vulgaris* biomass, respectively.

Qualitative and quantitative analyses of the *P. kessleri* and *C. vulgaris* biomass amino acids were carried out by the amino acid analyzer. 7 and 15 different amino acids were detected, respectively.

Figs. 4, references 13.

Introduction

Some microalgae such as *Nostoc*, *Arthrospira* (*Spirulina*) and *Aphanizomenon* have been used in the human diet as a protein-rich supplement since thousands of years [1]. The Spanish described the consumption of blue-green cake made from *Arthrospira* by the Aztecs [2]. Although in the early 1940s there was some progress in microalgae research, only in 1952 at the Algae Mass-Culture Symposium the microalgae were suggested as a food and source for technological production. The first facilities for commercial production of *Chlorella* were established in Japan. Mexico was the first country of *Arthrospira* cultivation in the 1970s [1]. The number of microalgae species in nature is estimated between 200,000 and

800,000, but only a small percent of this amount can be used for human nutrition [3].

Currently, the use of microalgae as food supplements becomes more and more popular because of their high nutritional value. The human protein demand is increasing [4] and nowadays, more than one billion people suffer protein deficiency. Furthermore, scientists consider that conventional sources of protein may be insufficient in the nearest future [5]. The existence of a significantly increasing protein demand was reported years ago [4]. The amount of currently produced protein must at least be doubled to reach the needs of the expected population of around 9.8 billion people in 2050 [6]. Plant-based proteins account for the majority of protein intake worldwide used for food and feed. In the EU, animal-based proteins are consumed in a greater quantity than plant-based proteins, however, concerns about health and environmental issues as well as animal welfare could give a boost to plant-based sources.

Microalgae can be a promising sustainable alternative protein source. By the middle of 21 century, algae protein may constitute around 18% of the global protein market. However, aspects related to food safety of algae are still not well investigated, especially the presence of contaminants, allergens, or hazardous substances [7].

It is well-known that some species of *Chlorella* and *Arthrospira* accumulate high-quality proteins. They have well-balanced amino acid profiles according to the WHO/FAO/UNU recommendations regarding human requirements for essential amino acids. The amino acid profiles of both species are similar to other conventional protein sources such as eggs and soybean [4].

Materials and Methods

For this study the green microalgae strain *P. kessleri* (isolated from the Armenian river waters) and *C. vulgaris* (maintained in the Algae Culture Collection of the Laboratory of Energy Alternative Sources) have been investigated.

Both strains were cultivated in modified Tamiya's nutrient medium [9, 10]. Cultivation was carried out in the photobioreactor under the following conditions: 24-26°C, 2000 lux constant illumination. Illumination was provided by Phillips LED 19W/865 lightbulbs, the Netherlands). Culture mixing of was performed by the pressed air ($108 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$).

The presence of the Kjeldahl nitrogen in the microalgae biomass was determined by a modified Kjeldahl method [11], using 400 mg of freeze-dried microalgae biomass. Protein content was calculated by multiplying Kjeldahl nitrogen content by the conversion factor of 5.95 [12]. 400 mg of sample and 50 mL of digestion reagent (per liter: 134 g K_2SO_4 +

650 mL H₂O + 200 mL H₂SO₄ + 2 g HgO/25 mL H₂SO₄ 6N) were added in a Kjeldahl tube. The mixture was digested in a Buchi Digester Unit K-424 for 4-4.5 h. After cooling, it was diluted with 100 mL of distilled water and distilled in the distillation unit for 6 min with 50 mL of sodium hydroxide-sodium thiosulfate (per liter: 500 g NaOH + 25 g Na₂S₂O₃·5H₂O). The distillate was collected in an Erlenmeyer flask containing 50 mL of boric acid indicator solution and was titrated with a stock solution of 0.02N H₂SO₄.

The hydrolysis of proteins to amino acids was performed by hydrochloric acid: 5 ml 6.6 M hydrochloric acid was added to 0.5 g dry biomass. The mixture was put to the digestion for 20 hours with reverse refrigerator at the temperature of 100°C. The solution was filtered, the ash was washed with distilled water.

The extraction of free amino acids was performed by ethyl alcohol. 50 ml of 30% ethyl alcohol was added to 0.5 g of a dry biomass sample. The mixture was put on a water bath for 30 min, then again 50 ml of 30% ethyl alcohol was added and left for 30 min in the bath.

In both solutions obtained the presence of amino acids was first determined by thin layer chromatography. The chromatographic plate with the samples was put in acetone : ethyl alcohol : butyl alcohol : ammonia : water system (40:20:30:30:10 v/v). Visualization was performed by the 0.5% ninhydrin solution.

The amino acid composition of hydrolyzed and extracted samples was analyzed by amino acid analyzer “Shimadzu Nexera X2” (Japan). For separation of amino acids Novo-Pak C 18, 4 μm, 3.9–150 mm chromatographic column was used. Amino acid separations were carried out in a gradient elution mode. The following reagents were used as the mobile phase: A) acetonitrile:methanol:water (45:40:15 -v/v); B) phosphate buffer pH = 7.0; flow rate was 0.5 ml/min, detection was carried out at a wavelength of ex350-em450 nm, column temperature – 30°C, injection volume 10 μl; chemicals and eluents: MeCN, MeOH, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, HCl, ortho-phthalaldehyde reagent CAS: 643-79-8 (Sigma-Aldrich with purity > 99.9%).

The Results and Discussion

The Kjeldahl nitrogen analysis of *P. keslerii* and *C. vulgaris* microalgae biomass showed up to 43.3% and 55% protein content, respectively.

The Kjeldahl method is a method for the quantitative determination of nitrogen contained in organic substances plus the nitrogen contained in the inorganic compounds ammonia and ammonium (NH₃/NH₄⁺). Without modification, other forms of inorganic nitrogen, for instance, nitrate are not included in this measurement. The conversion factor 5.95, the rate obtained for the microalgae biomass, is considered to be the total ammonium/amino

acids. This method gives an idea on all protein/amino acids content, but it does not give any information about the amino acid composition of these proteins, specifically, what amounts of these amino acids are included in the protein composition and what amounts are free amino acids.

It is well-known that microalgae contain all protein amino acids [8]. From this point of view nowadays the inclusion of microalgae in the vegetarian diet has become very important. A large amount of protein content allows to use microalgae biomass as a food supplement for the additional source of proteins. Thus, it is very important to know the range of amino acids, which are present in these microalgae biomass.

Visualization of the thin layer chromatogram with ninhydrin solution has shown the presence of amino acids for both microalgae. The thin layer chromatography is just quality analysis and does not give any specific information about the amino acid profile and quantity.

To obtain more accurate results, the amino acid composition was analyzed by amino acid analyzer. For the biomass of *P. kessleri* microalgae hydrolysate (a) and alcohol extract (b) the following results were obtained (Fig. 1):

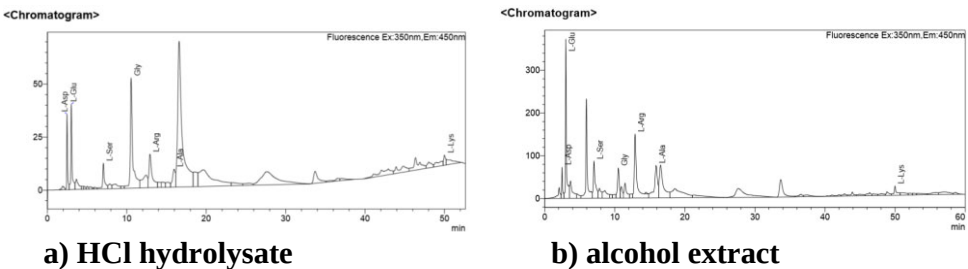


Fig. 1. Chromatograms: *P. kessleri*.

For the biomass of *C. vulgaris* microalgae hydrolysate (a) and alcohol extract (b) the following results were obtained (Fig. 2):

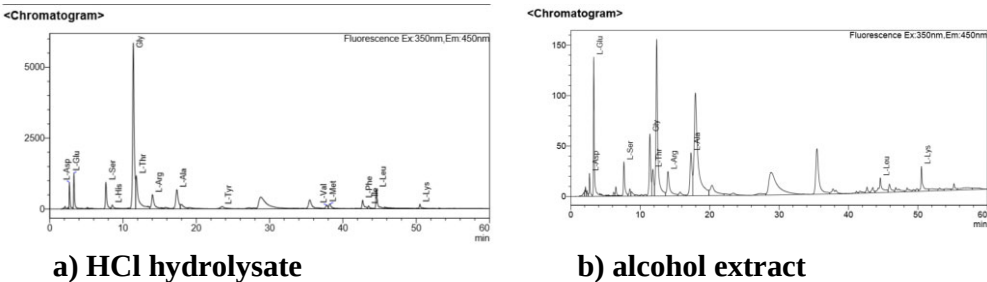


Fig. 2. Chromatograms: *C. vulgaris*.

7 amino acids: L-Aspartic acid, L-Glutamic acid, L-Serine, Glycine, L-Arginine, L-Alanine, L-Lysine were detected in *P. kessleri* biomass by amino acid analyzer. The analyses of chromatograms of the HCl hydrolysate

and alcohol extract of the first sample have shown that 57.59% of total amino acids of *P. kessleri* biomass are bound amino acids, which means that they are included in different proteins composition. Summarizing the results of these experiments and those of Kjeldahl nitrogen determination (protein content is 43.3%), the following picture of amino acid composition of *P. kessleri* biomass was observed. The amount of each amino acid (g in 100 g dry biomass) of *P. kesleri* biomass is presented in Fig.3.

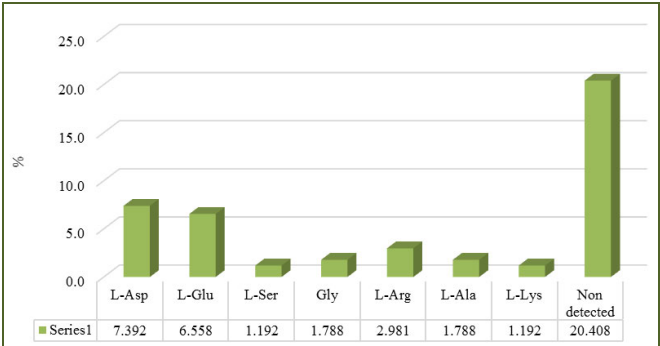


Fig. 3. Amino acid composition of *P. kessleri* biomass, %.

The analyses of the chromatograms of the HCl hydrolysate and alcohol extract of the *C. vulgaris* biomass were carried out similarly. 15 Amino acids: L-Aspartic acid, L-Glutamic acid, L-Serine, L-Histidine, Glycine, L-Threonine, L-Arginine, L-Alanine, L-Tyrosine, L-Valine, L-Methionine, L-Phenylalanine, L-Isoleucine, L-Leucine, L-Lysine were detected. The results have shown that 88.18% of amino acids of the *C. vulgaris* are protein bound. Therefore, they are included in different protein compositions. The amino acid amounts (g in 100 g dry biomass) of *C. vulgaris* biomass are presented in Fig.4:

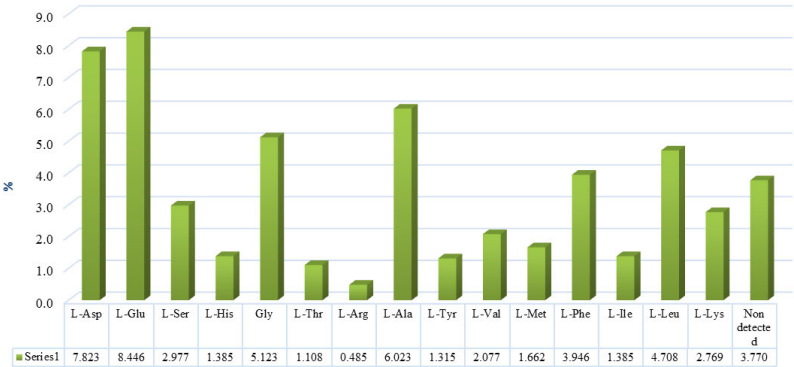


Fig. 4. Amino acid composition of *C. vulgaris* biomass, %.

Conclusion

These amino acids have a wide application in medicine, pharmacy, agriculture, food production, etc. Besides, they play a vital role in the human body where they synthesize some essential biopolymers, like enzymes, vitamins, hormones, and immunoglobulin. Thus, it is very important to include them in a diet [13], especially of the vegans who exclude any animal origin food and have a big deficiency in proteins/amino acids. From this point of view, the microalgae are excellent food additives due to high protein content of non-animal origin. The studied microalgae contain significant amounts of protein/amino acids, which means that they can be excellent food additives for obtaining daily requirement of amino acids.

Acknowledgement

The authors express the acknowledgement to the Head of the Laboratory of Galenic and New Galenic Preparations Dr. S.A. Dadayan and the Head of the Laboratory of Bioactive Substance Purification and Certification Dr. A.H. Tsaturyan for the valuable support.

PARACHLORELLA KESSLERI ԵՎ CHLORELLA VULGARIS ԿԱՆԱՀ ՄԻԿՐՈՋՐԻՄՈՒՆԵՐԻ ՆԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ՝ ՈՐՊԵՍ ՍՊԻՏԱԿՈՒՅԱՅԻՆ ՆԱՎԵԼՈՒՄ

Ն. Բ. ՔԱԼԱՆԹԱՐՅԱՆ, Լ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Է. Վ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Վ. Բ. ԳՈԳԻՆՅԱՆ

Իրականացվել է *Parachlorella kessleri* և *Chlorella vulgaris* կանաչ միկրոջրիմուռների կենսազանգվածների համեմատական գնահատում՝ որպես լրացուցիչ սպիտակուցների և անփոխարինելի ամինաթթուների աղբյուր:

Կկղալի եղանակով *P. kessleri* և *C. vulgaris* միկրոջրիմուռների կենսազանգվածները որոշվել է ընդհանուր սպիտակուցների քանակությամբ, այն կազմել է շուրջ 43.3 և 55%, համապատասխանաբար:

P. kessleri և *C. vulgaris* միկրոջրիմուռների կենսազանգվածների ամինաթթուների քանակական և որակական անալիզներն իրականացվել են ամինաթթվային անալիզատորով: Համապատասխանաբար հայտնաբերվել են 7 և 15 տարբեր ամինաթթուներ:

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЕЛЕННЫХ МИКРОВОДОРОСЛЕЙ *PARACHLORELLA KESSLERI* И *CHLORELLA VULGARIS* В КАЧЕСТВЕ БЕЛКОВЫХ ДОБАВОК

Н. К. КАЛАНТАРЯН, Л. А. СТЕПАНЯН, А. С. ДАДАЯН,
Э. В. МИНАСЯН и В. Б. ГОГИНЯН

Проведена сравнительная оценка зеленых одноклеточных микроводорослей *Parachlorella kessleri* и *Chlorella vulgaris* в качестве дополнительных источников белка и аминокислот, в том числе незаменимых.

Общее содержание белка определено модифицированным методом Кьельдаля, которое составило около 43.3 и 55% для биомассы *P. kessleri* и *C. vulgaris*, соответственно.

Качественный и количественный анализы аминокислот в биомассе *P. kessleri* и *C. vulgaris* выполнены с помощью аминокислотного анализатора. Идентифицировано соответственно 7 и 15 аминокислот у исследованных культур.

REFERENCES

- [1] Spolaore P., Joannis-Cassan C., Duran E., Isambert A. // Bioscience and Bioengineering, 2006, v. 101, №2, p. 87.
- [2] Koru Edis. Food Additive, chapter 11: Earth Food *Spirulina (Arthrospira)*: Production and Quality Standards, IntechOpen, 2012, p.191.
- [3] Wolkers H., Barbosa M., Kleinegris D., Bosma R., Wijffels H.R., Harmsen, P. Microalgae: the green gold of the future? Large-Scale Sustainable Cultivation of Microalgae for the Production of Bulk Commodities, Wageningen UR – Food & Biobased Research, 2011, p. 34.
- [4] Wijnands J., van der Meulen B., Poppe K. Competitiveness of the European Food Industry: An Economic and Legal Assessment, Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007, p. 320.
- [5] Wu G., Fanzo J., Miller D.D., Pingali P., Post M., Steiner J.L., Thalacker-Mercer A.E. // Annals of the New York Academy of Sciences, 2014, v. 1321, p. 1.
- [6] Joel E. Cohen. // Proceedings of Federal Reserve Bank of Boston, 2001, v. 46, p. 83.
- [7] Spiegel M., Noordam M., Fels-Klerx H. // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2013, v. 12, issue 6, p.662.
- [8] Becker E. // Biotechnology Advances, 2007, v. 25, issue 2, p. 207.
- [9] Пиневиц В.В., Верзилин Н.Н., Степанова А.М. // Вестник ЛГУ, 1960, вып. 2, с. 15.
- [10] Tamiya H. / Proceedings of the World Symposium on Applied Solar Energy, Stanford Research Institute, California, 1956, p. 231.
- [11] Taffarello D., Guimarães J., Lombardi R., Calijuril M., Mendiondo E. // Journal of Environmental Protection, 2016, v. 7, №12, p. 1956.
- [12] López C., Garcia M., Fernandez F., Bustos C., Chist J., Sevilla J. // BioreSource Technology, 2010, v. 101, issue 19, p. 7587.
- [13] Saghyan A., Langer P. Asymmetric Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016, p. 359.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 547.854

SYNTHESIS OF 2-[(*E*)-2-ARYL-1-ETHENYL]-6-iodo-3-PHENYLETHYL- 3,4-DIHYDRO-4-QUINAZOLINONES

A. A. HARUTYUNYAN^{1,2}, G. T. GHUKASYAN¹, K. A. GEVORKYAN²,
A. D. HARUTYUNYAN² and G. G. DANAGULYAN^{1,2}

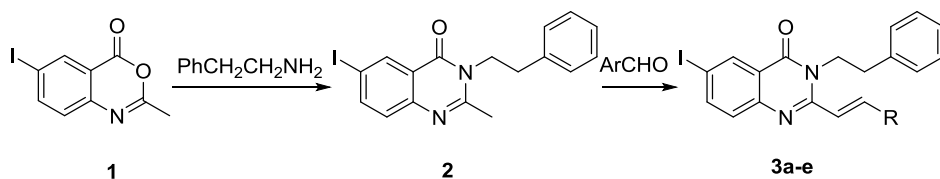
¹ Russian-Armenian (Slavonik) University
123, O. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: gdanag@email.com

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

It is known that substituted quinazolines are considered as an important class of heterocycles for finding new promising substances for biomedical and technical applications [1-3]. In this report, we describe the synthesis of 2-[(*E*)-2-aryl-1-ethenyl]-3-phenethyl derivatives of little-known 6-iodo-3,4-dihydro-4-quinazolinone obtained in “green” conditions with simultaneous heating of the reagents without solvents and catalysts [4]. The presence of an iodine atom in the aromatic ring, in addition to the value for biological activity, creates additional possibilities for the functionalization of the quinazoline derivative due to cross-coupling reactions catalyzed by transition metals, by means of which alkyl, aryl and heteryl groups can be introduced into the quinazoline ring. The combination of a fragment of a π -deficient quinazoline ring in one molecule with π -donor substituents linked through a spacer creates a long chain of π -conjugation underlying the functioning of photoactive materials.

For realization of the syntheses, 6-iodo-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (**1**) [5] was used as the starting material, which by reaction with (2-phenylethyl)amine in polyphosphoric acid (PPA) was converted to 6-iodo-2-methyl-3-phenethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (**2**). The methyl group of the latter smoothly condenses when heated together with aromatic aldehydes

with the formation of substituted 2-[(*E*)-2-aryl-1-ethenyl]quinazolines **3a-e**, according to the Scheme:



3a-f: R = 4-*i*-PrC₆H₄ (**a**), 4-NMe₂C₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-NO₂C₆H₄ (**d**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**e**).

Experimental part

The IR spectra were recorded on a “Nicolet Avatar 330” spectrometer from samples dispersed in mineral oil. The ¹H NMR spectra were measured on a Varian “Mercury-300” spectrometer at 300 MHz using tetramethylsilan as an internal reference. Thin-layer chromatography was performed on “Silufol UV-254” plates in hexane – dichloroethane – ethanol / 1-1-1 system; spots were visualized by treatment with iodine vapor. Elemental analysis was carried out on an automated “EA Eurovector” elemental analyzer (Italy).

6-Iodo-2-methyl-3-phenethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (2). A mixture of 2.87 g (0.01 mole) 6-iodo-2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (**1**) [5] and 1.21 g (0.01 mol) (2-phenyl)ethylamine in 10 g PPA are heated for 5 hr. The residue is treated with a 10% solution of NH₄OH, filtered and dried. Yield 48.3%, mp. 122-123°C, R_f 0.5. IR spectrum, ν, cm⁻¹: 1655 (CO), 1595 (C=C=N). ¹H NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm, Hz: 2.45 s (3H, CH₃); 2.94-3.00 m (2H, CH₂); 4.19-4.25 m (2H, NCH₂); 7.21-7.34 m (5H, C₆H₅); 7.37 d (1H, J = 8.6, C₆H₃); 8.06 dd (1H, J = 8.6, 2.1, C₆H₃); 8.39 d (1H, J = 2.1, C₆H₃). Found: C, 52.23; H 3.74; N 7.12. C₁₇H₁₅IN₂O. Calculated, %: C 52.33; H 3.87; I 32.52; N 7.18.

A general method for preparing 2-(2-aryl-1-ethenyl) derivatives of 3a-e. A mixture of 0.01 mole of 2-methylquinazoline **2** and 0.01 mole of aromatic aldehyde is heated at 170-180°C in a Wood bath for 1 hour. After cooling, the residue is triturated with alcohol, filtered, dried and recrystallized from DMF.

6-Iodo-2-[(*E*)-2-(4-isopropylphenyl)-1-ethenyl]-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (3a). Yield 45.3%, mp. 158-160°C, R_f 0.62. IR spectrum, ν, cm⁻¹: 1672, 1632 (CO), 1607 (C=C=N). ¹H NMR spectrum (DMSO-*d*₆), δ, ppm, Hz: 1.30 d (2H, J = 6.9, 2-CH₃); 2.95 s (1H, J = 6.9, CH); 2.99-3.06 m (2H, CH₂C₆H₅); 4.43-4.50 m (2H, NCH₂); 7.02 d (1H, J = 15.2, = CH); 7.15-7.29 m (7H, Ar); 7.39 dd (1H, J = 8.6, 0.3, = CH); 7.50-7.54 m (2H, C₆H₄); 7.83 d (1H, J = 15.2, = CH); 7.97 dd (1H, J = 8.6, 2.1, =

CH); 8.45 dd (1H, $J = 2.1, 0.6$, = CH). Found: C, 62.23; H 4.64; N 5.22. $C_{27}H_{25}IN_2O$. Calculated, %: C 62.31; H 4.84; I 24.39; N 5.38.

2-[(E)-2-(4-Dimethylaminophenyl)-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (3b). Yield 46.5%, mp. 214-215°C, R_f 0.49. IR, ν , cm^{-1} : 1671, 1601 (CO), 1607 (C=C-C=N). 1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm, Hz: 3.00-3.05 m (2H, CH_2); c (6H, NMe_2); 4.41-4.47 m (2H, NCH_2); 6.66-6.72 m (2H, C_6H_4); 6.80 d (1H, $J = 15.0$, = CH); 7.16-7.30 m (5H, C_6H_5); 7.36 d (1H, $J = 8.6$, C_6H_3); 7.43-7.48 m (2H, C_6H_4); 7.85 d (1H, $J = 15.0$, = CH); 7.93 dd (1H, $J = 8.6, 2.2$, C_6H_3); 8.42 d (1H, $J = 2.2$, C_6H_3). Found: C, 59.83; H 4.54; N 7.92. $C_{26}H_{24}IN_3O$. Calculated, %: C 59.89; H 4.64; I 24.34; N 8.06.

2-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (3c). Yield 55.2%, mp. 202-203°C, R_f 0.59. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1669 (CO), 1600 (C=C-C=N). 1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm, Hz: 2.96-3.02 m (2H, CH_2); 4.47-4.53 m (2H, NCH_2); 7.10 d (1H, $J = 15.2$, = CH); 7.12-7.27 m (5H, C_6H_5); 7.38 d (1H, $J = 8.6$, C_6H_3); 7.36-7.41 m (2H, C_6H_4); 7.59-7.64 m (2H, C_6H_4); 7.76 d (1H, $J = 15.2$, = CH); 7.97 dd (1H, $J = 8.6, 2.1$, C_6H_3); 8.46 d (1H, $J = 2.1$, C_6H_3). Found: C, 56.13; H 3.44; Cl 6.80; N 5.32. $C_{24}H_{18}ClIN_2O$. Calculated, %: C 56.22; H 3.54; Cl 6.91; I 24.75; N 5.46.

6-Iodo-2-[(E)-2-(4-nitrophenyl)-1-ethenyl]-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (3d). Yield 56.1%, mp. 238-240°C, R_f 0.55. IR spectra, ν , cm^{-1} : 1671 (CO), 1593 (C=C-C=N). 1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm, Hz: 3.02 t (2H, $J = 7.3$, $CH_2C_6H_5$); 4.54 t (2H, $J = 7.3$, NCH_2); 7.09-7.15 m (1H); 7.18-7.25 m (4H, C_6H_5); 7.33 d (1H, $J = 15.2$, CH = CH); 7.41 d (1H, $J = 8.6$, C_6H_3); 7.81 d (1H, $J = 15.2$, CH = CH); 7.86-7.91 m (2H, C_6H_4); 8.00 dd (1H, $J = 8.6, 2.1$, C_6H_3); 8.23-8.28 m (2H, C_6H_4); 8.49 (1H, $J = 2.1$, C_6H_3). Found: C, 54.96; H 3.38; N 7.88. $C_{24}H_{18}IN_3O_3$. Calculated, %: C 55.08; H 3.47; I 24.25; N 8.03.

2-[(E)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinone (3e). Yield 53.8%, mp. 168-170°C, R_f 0.52. IR spectrum, ν , cm^{-1} : 1688 (CO), 1627 (C=C-C=N). 1H NMR (DMSO- d_6), δ , ppm, Hz: 2.98-3.94 m (2H, CH_2); 4.47-5.53 m (2H, NCH_2); 7.14 d (1H, $J = 15.2$, = CH); 7.12-7.23 m (5H, C_6H_5); 7.37 ddd (1H, $J = 8.5, 2.2, 0.5$, $C_6H_3Cl_2$); 7.44 dd (1H, $J = 8.6, 0.4$, C_6H_3I); 7.47 d (1H, $J = 2.2$, $C_6H_3Cl_2$); 7.86 d (1H, $J = 8.5$, $C_6H_3Cl_2$); 7.99 dd (1H, $J = 8.6, 2.1$, C_6H_3I); 8.04 pm d (1H, $J = 15.2$, = CH); 8.48 dd (1H, $J = 2.1, 0.4$, C_6H_3I). Found: C, 52.58; H 3.04; Cl 12.80; N 5.02. $C_{24}H_{17}Cl_2IN_2O$. Calculated, %: C 52.68; H 3.13; Cl 12.96; I 23.19; N 5.12.

**2-[(E)-2-ԱՐԻԼ-1-ԷԹԵՆԻԼ]-6-ՅՈԴ-3-ՖԵՆԵԼՈՒԼ-3,4-ԴԻՆԴԻՐՈ-4-
ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ**

**Ա. Ա. ՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Գ. Տ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ,
Ա. Դ. ՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ**

*6-Յոդ-2-մեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազինի և (2-ֆենիլ) էթիլամինի փոխազդեցությունից պոլիֆոսֆորական թթվի միջավայրում սինթեզվել է 6-յոդ-2-մեթիլ-3-ֆենիլ-3,4-դի-
հիդրո-4-խինազոլինոն:*

*Վերջին միացություն մեջ 2-մեթիլ խումբը հեշտ կոնդենսացվում է արոմատիկ ալիբ-
հիդրների հետ միասին տաքացման պայմաններում լուծիչների բացակայությամբ, առա-
ջացնելով 6-յոդ-2-[(E)-2-արիլ-1-էթենիլ]-3-ֆենիլ-3,4-դիհիդրո-4- խինազոլինոններ:*

**СИНТЕЗ 2-[(E)-2-АРИЛ-1-ЭТЕНИЛ]-6-ЙОД-3-ФЕНИЛЭТИЛ-3,4-ДИГИДРО-
4-ХИНАЗОЛИНОВ**

**Ա. Ա. АРУТЮНЯН^{1,2}, Г. Т. ГУКАСЯН¹, К. А. ГЕВОРКЯН²,
А. Д. АРУТЮНЯН² и Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2}**

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

² Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Взаимодействием 6-йод-2-метил-4H-3,1-бензоксазина с (2-фенил)этиламином в полифосфорной кислоте синтезирован 6-йод-2-метил-3-фенетил-3,4-дигидро-4-хиназолинон.

2-Метильная группа в последнем соединении гладко конденсируется с ароматическими альдегидами в условиях совместного нагревания в отсутствие растворителей с образованием 6-йод-2-[(E)-2-арил-1-этенил]-3-фенилэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинонов.

REFERENCES

- [1] Ajani O.O., Audu O.Y., Aderohunmu D.V., Owolabi E.O., Olomiejia A.O. // Am. J. Drug Discov. Dev., 2017, v. 7, №1, p. 1.
- [2] Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Panosyan H.A., Danagulyan G.G. // Chem.J.Armenia, 2018, v.71, №1-2, p. 249.
- [3] Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Danagulyan G.G. // Org. Med. Chem. Int. J., 2018, v. 8, №1, p.1, <http://dx.doi.org/10.19080/OMCIJ.2018.07.555729>.
- [4] Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Danagulyan G.G. // Org. Med. Chem. Int. J., 2018, v. 7, №3, p.1, <http://dx.doi.org/10.19080/OMCIJ.2018.07.555718>.
- [5] Abdel-Monem M.F.E., Kouser A.H., Mohamed A.R., Sherif I.M.R. // Chemical and Process Engineering Research, 2013, v. 15, p. 18.

*Посвящается светлой памяти Мелкона Арпиаровича Ирадяна,
замечательного ученого, блестящего химика-синтетика,
человека щедрой души, уважаемого коллеги и друга.*

УДК 547.85

**ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ – ПИРРОЛ, ТИОФЕН, ФУРАН,
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ (МИНИ-ОБЗОР)**

М. А. ИРАДЯН^а, Н. С. ИРАДЯН^а и А. А. АРУТЮНЯН^{а,б}

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^б Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 19 VII 2019

Обобщены данные преимущественно последних 10 лет по молекулярно-биологическим основам противоопухолевого действия препаратов, содержащих в структуре пиррол, тиюфен и фуран и их конденсированные системы. Кратко указаны молекулярные мишени действия препаратов, ингибируемые рецепторы и ферменты и, в отдельных случаях, данные по биологическим исследованиям *in vitro* и *in vivo* и применению в клинике химиотерапии опухолей.

1. Введение

Несмотря на впечатляющие успехи молекулярной биологии и онкологии, изыскание новых препаратов для эффективной химиотерапии злокачественных новообразований продолжает оставаться важнейшей задачей медицинской химии, фармакологии, экспериментальной и клинической онкологии. Краеугольная проблема химиотерапии опухолей заключается в достижении максимальной избирательности действия лекарственного препарата в отношении опухоли без повреждения нор-

мальных тканей, т. е. проблема целенаправленного цитотоксического действия.

Исследования последних десятилетий в области биохимии, генетики и смежных дисциплин пролили свет на механизмы управления клеточными функциями и отдельными метаболическими процессами в клетке, основанные на взаимодействии экстраклеточного стимула (первичного мессенджера) с рецептором на поверхности клетки и передачи сигналов внутрь клетки преимущественно путем фосфорилирования белков протеинкиназами [1].

Описанный биохимический каскад (signal transduction pathway) является базовым механизмом, контролирующим рост клеток, пролиферацию, метаболизм, межклеточную коммуникацию и множество других жизненно важных процессов, в связи с чем нарушения в механизмах внутриклеточной сигнализации приводят к возникновению ряда заболеваний, в частности, рака, диабета и других [2].

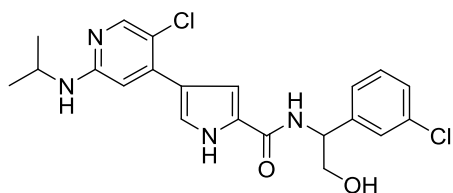
В связи с этим семейства ферментов и рецепторов, в частности, протеинкиназы и их рецепторы, участвующие в механизмах внутриклеточной сигнализации и дисрегуляция которых играет решающую роль в малигнизации и прогрессировании опухоли, являются потенциальными мишенями для химиотерапии. Действительно, в последние два десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к рациональной разработке новых противоопухолевых препаратов селективного действия (таргетных препаратов), основанная на избирательном ингибировании ключевых ферментов, рецепторов и биохимических процессов внутриклеточной сигнализации в злокачественной опухоли.

С учетом ранее опубликованных работ по противоопухолевой активности производных имидазола [3,4] в настоящем обзоре обобщены данные последних лет по противораковой активности соединений, содержащих в молекуле пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом – пиррол, фуран, тиофен и их конденсированные производные, с указанием в отдельных случаях использованных биологических объектов, тест-систем и ингибируемых ферментов и рецепторов, включая данные по клиническому применению препарата.

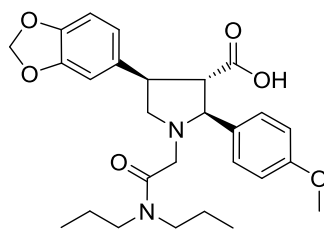
2. Соединения, содержащие ядро пиррола

Производное пиррола **1** (уликсертиниб, VRT-752271, BVD-523) является сильным и обратимым ингибитором серин/треонин киназ ERK1/ERK2 сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase) с $IC_{50} < 0.3$ нМ для киназы ERK2. В клетках меланомы A375, несущих мутацию b-RAFV600E, уликсертиниб понижает уровень фосфорилирования ERK2 (pERK) киназы и фосфорилирование downstream-киназы (pRSK) с IC_{50} 4.1/0.14 мМ, соответственно, тормозит их пролиферацию

in vitro ($IC_{50} = 180 \text{ нМ}$) [5] и *in vivo* на модели ксенографтов линии клеток меланомы A375 человека [6].



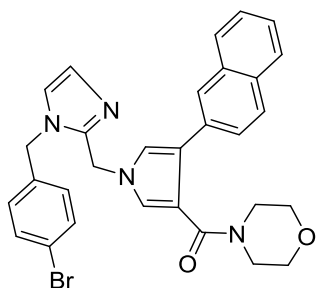
1 (Ulixertinib, VRT-752271, BVD-523)



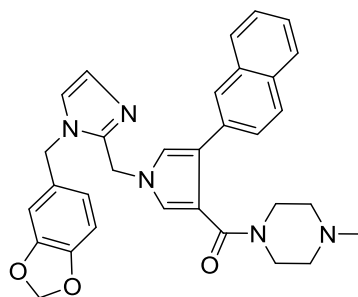
2 (Atrasentan)

Атрасентан **2** применяется в терапии немелкоклеточного рака легкого [7], рака простаты на поздних стадиях заболевания [8], в том числе в комбинации с доцетакселом [9].

Пирролилимидазол **3** избирательно ингибирует фарнезилтрансферазу, блокируя фарнезилирование белков H-Ras, N-Ras и K-Ras4B ($IC_{50} = 0.8, 1.2$ и 2.0 нМ , соответственно), и подавляет ангиогенез *in vivo* и *in vitro* ($IC_{50} = 75 \text{ нМ}$) [10,11]; аналогичную активность в отношении фарнезилтрансферазы проявляет также сходное по строению соединение **4** (LB-42908) [12].

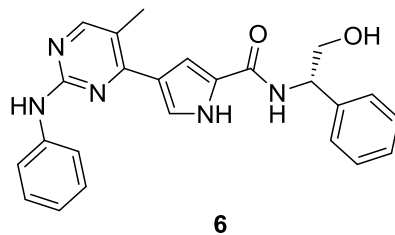
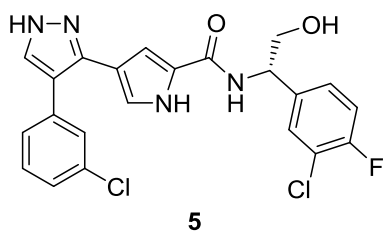


3 (LB-42708)

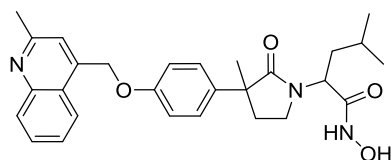
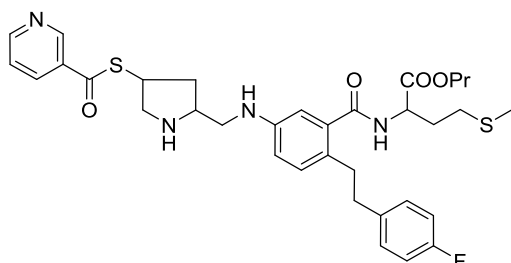


4 (LB-42908)

Пиразолилпиррол **5** обладает ингибирующей способностью в отношении киназы (ERK) сигнального пути (MAPK/ERK) и относительно невысокой цитотоксичностью на модели пролиферации культуры клеток Colo205 ($IC_{50} = 0.54 \text{ мМ}$), в то время как производное 2-аминопиридина **6**, полученное в результате оптимизации предыдущего соединения наряду с сильным ингибированием киназы (ERK) обнаруживает также выраженную цитотоксичность в отношении клеток HT29 ($IC_{50} = 29 \text{ нМ}$) [13].

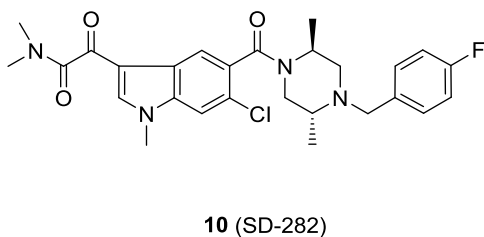
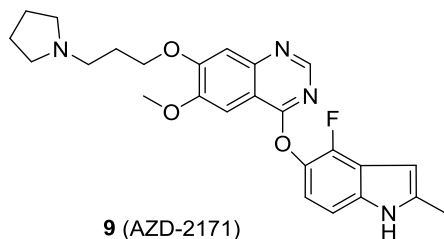


Производное пирролидина **7** (AZD-3409) является двойным ингибитором киназ: фарнезилтрансферазы (FTase) и, в меньшей степени, геранилгеранилтрансферазы 1 (GGTase-1) и тормозит рост трех клеточных линий: мышиных эмбрионных фибробластов, трансфицированных онкогеном H-RAS^{V12} (MEF), клеток A549 (с мутацией Ki4B-Ras) и клеток MCF-7 (без Ras мутации), существенно уступая в этом отношении препарату лонафарнибу [14-16].



Замещенный пирролидин-2-он **8** (DPC-333) является антагонистом фактора некроза опухоли α (TNF- α), ингибируя TNF- α -превращающий фермент (TACE) и нарушая патогенную внутриклеточную сигнализацию в опухолях, опосредованную рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) [17].

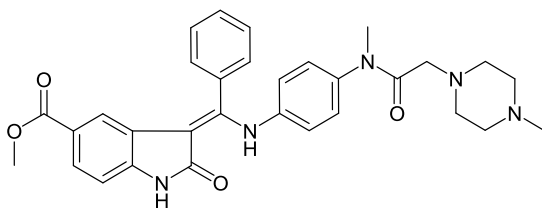
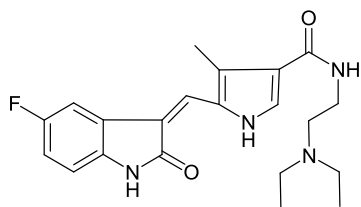
Препарат на основе хиназолина **9** (седираниб, AZD-2171) ингибирует киназную активность рецептора VEGFR, в экспериментах *in vitro* ингибирует пролиферацию клеток эндотелия umbilicalной вены человека, стимулированную VEGFR и фосфорилирование рецептора KDR (VEGFR-2) ($IC_{50} = 0.4$ и 0.5 нМ, соответственно). Седираниб на моделях опухолевых ксенографтов человека у безтимусных мышей (опухоли прямой кишки, легких, молочной и предстательной желез и яичников) в дозах 1.5 мг/кг/день существенно тормозит их рост [18]. Изучены фармакология AZD-2171 как в терапии опухолей различных локализаций, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [19,20].



Производное индола **10** (препарат SD-282) селективно ингибирует митоген-активируемую серин-треониновую протеинкиназу (МАРК) и замедляет прогрессирование заболевания у больных хроническим миелоидным лейкозом [21].

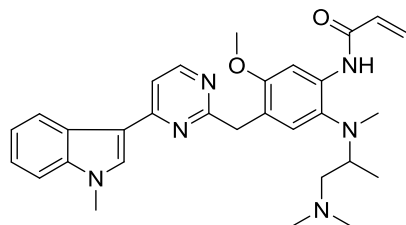
Производное пиррола и 2,3-диоксииндола **11** (Сунитиниб, SU-11248) ингибирует сразу несколько рецепторов тирозинкиназ, в частности, PDGF-Rs, VEGFRs, CD117 (с-KIT), играющих решающую роль в пролиферации и ангиогенезе, а также рецепторов RET, CD114, CD135.

Эти эффекты лежат в основе противоопухолевого и антиангиогенного действия указанного препарата. В настоящее время изучается эффективность сунитиниба для лечения менингиомы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, нейрофиброматоза, рака легких и молочной железы, остеосаркомы, лейкоemий [22-24].

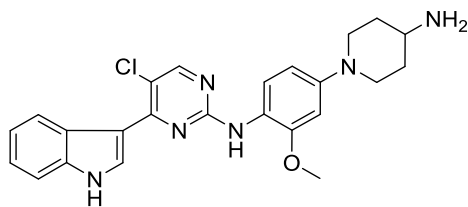


Производное 2,3-диоксииндола **12** (Нинтеданиб, BIBF-1120) – ингибитор тирозинкиназы, действие которого направлено на рецепторы факторов роста: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарного фактора роста – (PDGF). Препарат используется в химиотерапии некоторых типов немелкоклеточного рака легких, а в сочетании с доцетакселом – в химиотерапии второй линии у больных с прогрессирующей или метастатический аденокарциномой легких [25,26].

Осимертиниб **13** (Tagrisso, AZD-9291), содержащий остатки пиридина и индола, – ингибитор протеинкиназы третьего поколения, необратимо взаимодействующий с протеинами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [27]. Препарат эффективен при лечении прогрессирующего или метастатического немелкоклеточного рака легких при резистентности к другим препаратам этого рода [28].



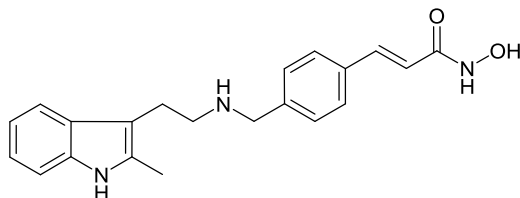
13 (Osimertinib, AZD-9291)



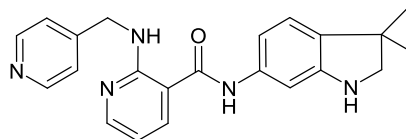
14 (AZD-3463)

Сходный по строению с предыдущим соединением препарат AZD-3463 (**14**) – сильный ингибитор двух киназ: киназы анапластической лимфомы (ALK) и киназы рецептора инсулиноподобного фактора роста (соматомедин С, IGF-1R). Препарат тормозит рост нейробластомы, устойчивой к кризотинибу, и индуцирует апоптоз [29,30].

Панобиностат **15** (Farydak, LBH-589) – производное индола, содержит в структуре N-гидроксиакриламид, применяется при лечении множественной миеломы, некоторых форм хронической лейкемии (в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном), лимфомы Ходжкина, раке молочной железы, раке простаты, миелодиспластического синдрома [31-33].



15 (Panobinostat, Farydak, LBH-589)

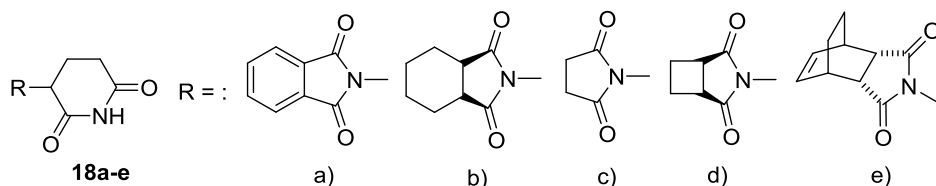


16 (Motesanib, AMG-706)

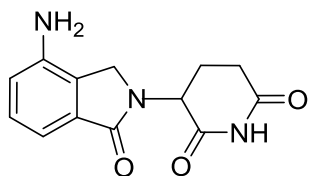
Другое производное индола – препарат **16** (Мотесаниб, AMG-706), является мультикиназным ингибитором, основными мишенями которого являются рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFP-1, VEGFP-2, VEGFP-3), с-KIT, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и RET в концентрациях ($IC_{50} = 2, 3, 6, 8, 84$ и 59 μM , соответственно). Препарат также ингибирует пролиферацию человеческих эндотелиальных клеток, индуцированную фактором роста VEGF, но не фактором роста фибробластов (FGF). Вместе с тем, после клинических испытаний (фаза II, III) при различных локализациях опухолей (опухоли ЖКТ, щитовидной железы, рака легких и молочной железы) как в виде монотерапии, так и в комбинации с паклитаксел-карбоплатином [34-37] препарат не показал преимуществ и был снят с дальнейших испытаний.

Ниже представлены препараты из группы изоиндола – структурные аналоги известного препарата талидомида **18a**: **18b-e**, леналидомид **19** и помалидомид (актимид, CC-4047) **20**. Через некоторое время после изъятия талидомида как снотворного из медицинской практики ввиду

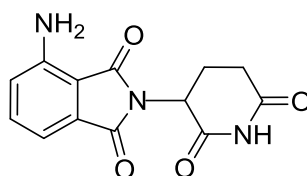
исключительных мутагенных и тератогенных свойств, были обнаружены выраженные антилепрозные свойства препарата, в частности, эффективность при лечении лепрозной узловой эритемы (ENL), а в последние годы активно изучаются иммуномодуляторные, антиангиогенные и противоопухолевые свойства талидомида [38]. В ракурсе этих исследований синтезированы различные аналоги талидомида **18a** (соединения **18b-e**), в которых фактически сохранен фрагмент глутаримида [39]:



Изоиндолы леналиломид **19** и помалидомид **20** являются представителями нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов с антиангиогенным действием и применяются при лечении множественной миеломы и миелодиспластического синдрома (MDS) [38].

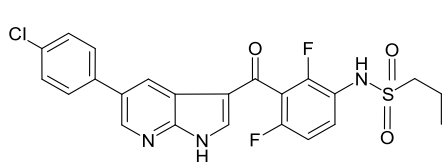


19 (Lenalidomid)

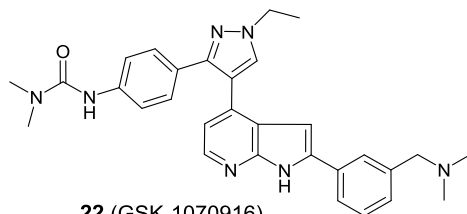


20 (Pomalidomid, Actimid, CC-4047)

В последние годы синтезированы и изучены новые перспективные соединения в ряду пирролопиридинов **21**, **22**. Вемурафениб **21**— ингибитор BRAF-киназ, разработанный для лечения поздних стадий меланомы, вызывает апоптоз в клеточной линии меланомы, однако только у пациентов, у которых заболевание было вызвано мутацией V600E BRAF и мутацией V600K в том же гене. Интересно, что клетки меланомы без этих мутаций не ингибируются вемурафенибом; более того, в таком случае препарат парадоксально стимулирует нормальный B-Raf белок и может способствовать росту опухоли [40].



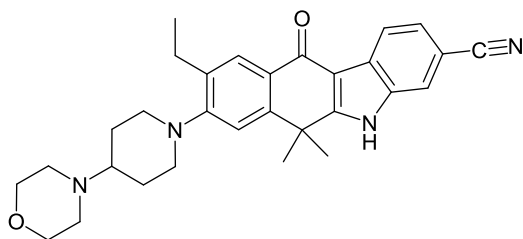
21 Vemurafenib (PLX-4032)



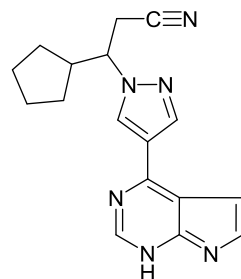
22 (GSK-1070916)

Производное 7-азаиндола **22** (препарат GSK1070916) является АТФ-конкурентным ингибитором рецепторов киназ (Auroga В и Auroga С), в экспериментах *in vitro* на панели клеточных линий опухолей человека обнаружил сильное ингибирование фосфорилирования остатка серина-10 гистона H3 и противоопухолевое действие на модели человеческой лейкемии HL-60 безтимусных мышей при подкожном введении препарата [41].

Производное бензо[*b*]карбазола **23** (Алектиниб) блокирует активность киназы анапластической лимфомы (ALK) и применяется при лечении немелкоклеточного рака легких [42].



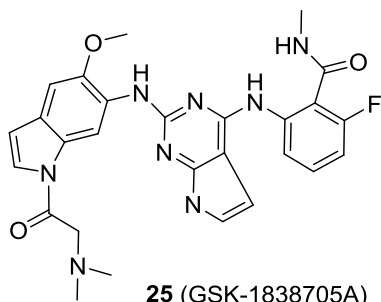
23 Alectinib



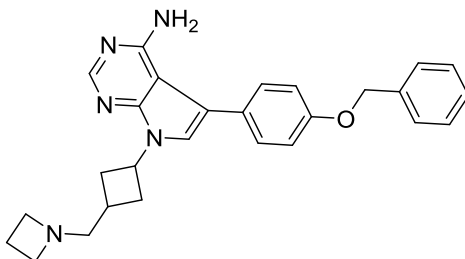
24 Ruxolitinib

Пирролопиримидин **24** (Руксолитиниб) является ингибитором янус-киназ JAK1 и JAK2 и предложен для лечения миелопролиферативных заболеваний, в частности полицитемии (эритремии) [43,44].

Производное пирролопиримидина **25** (GSK1838705A) хорошо проникает через клеточную мембрану и обладает противоопухолевой активностью, ингибируя рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), рецепторы инсулина (IR) и киназу анапластической лимфомы (ALK). Кроме этого, препарат тормозит пролиферацию различных солидных и гематологических форм рака и замедляет рост опухолевых ксенографов человека [45].



25 (GSK-1838705A)

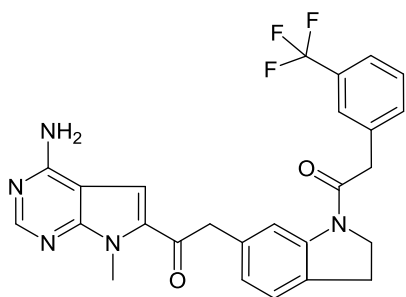


26 (NVP AEW-541)

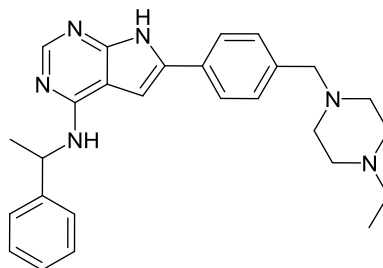
Производное пирролопиримидина NVP-AEW541 (**26**) [46] ингибирует инсулиновые рецепторы IGF-IR, что приводит к торможению роста IGF-IR-зависимой фибросаркомы, повышает чувствительность клеток HL60 к цитарабину и этопозиду, активен *in vitro* в отношении

клеток нейробластомы и в экспериментах *in vivo*. Препарат также изучен в комбинациях с другими противораковыми препаратами: тамоксифеном, трастузумабом, доксорубицином или паклитакселем [47].

Среди других производных пирролопиримидина следует упомянуть препарат **27** (GSK-2606414), который является селективным ингибитором протеинкиназы эндоплазматического ретикулула (PERK), имеющего непосредственное отношение к пролиферации клеток [48], и препарат **28** (AEE-788), являющийся двойственным ингибитором рецепторов эпидермального фактора роста ErbB2 и рецептора эндотелиального фактора роста EGFR и рассматриваемый в качестве эффективного препарата для терапии медуллобластомы [49]. Для соединения AEE788 показан синергический эффект на апоптоз опухолевых клеток носоглотки (клетки CNE1), индуцируемых фактором роста опухолей TGF- β [50].

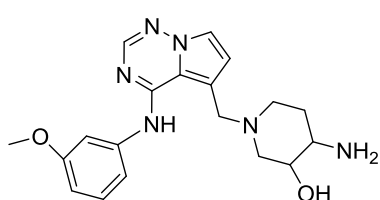


27 (GSK-2606414)

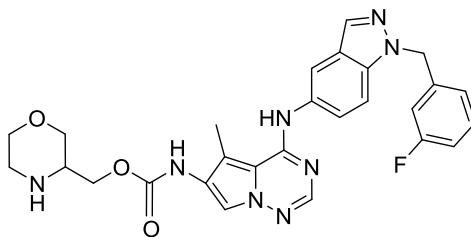


28 (AEE-788)

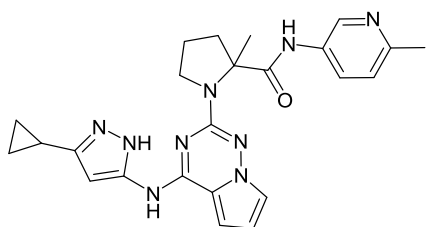
Селективными ингибиторами рецепторов различных тирозинкиназ являются пирролотриазин **29** (BMS-690514), ингибирующий рецепторы эпидермального фактора роста HER/EGFR и рецептор фактора роста эндотелия сосудов VEGFR, активный в отношении прогрессирующих и метастатических солидных опухолей [51], препарат **30** (BMS-599626) – эффективный ингибитор рецепторов HER1 и HER2 и радиосенсибилизатор клеток HN-5, экспрессирующих факторы роста EGFR и HER2, а также ингибирующий репарацию ДНК [52,53]. Другие пирролотриазины с противоопухолевым действием включают препарат **31**, являющийся сильным и обратимым ингибитором рецептора инсулиноподобного фактора роста IGFR и проявляющий активность при комбинированном лечении гормонзависимого рака молочной железы [54] и немелкоклеточного рака легких в качестве монотерапии и в комбинации с препаратами платины (клеточная линия A549) [55], и препарат **32** (BMS-582664, бриваниб) – двойственный ингибитор рецепторов VEGFR и FGFR, тормозящий рост опухолевых ксенографов мышей, полученных от больных (клеточные линии 2-1318 и 26-1004) [56]. Бриваниб **32** предложен в качестве препарата второй линии при терапии гепатоцеллюлярной карциномы в сочетании с сорафенибом [57].



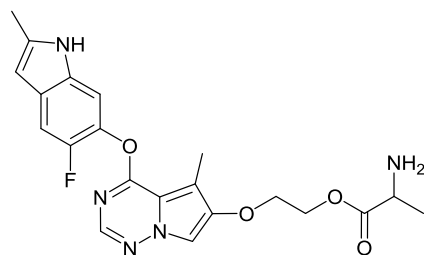
29 (BMS-690514)



30 (BMS-599626)

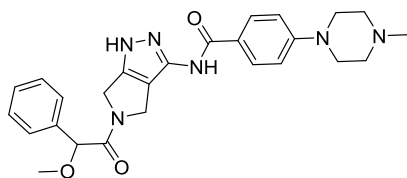


31 (BMS-754807)

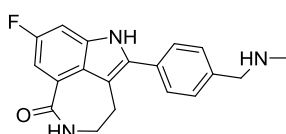


32 (BMS-582664, Brivanib alaninate)

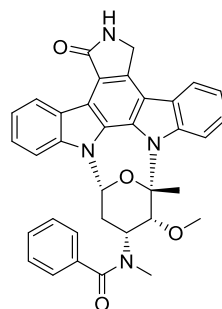
Данусертиб (PHA-739358) (**33**) – производное тетрагидропирроло[3,4-с]пиразола, является ингибитором киназ Aurora A, B, C и тирозинкиназ RET, NTRK1, FGFR1 и ABL1, останавливает клеточный цикл и индуцирует апоптоз [58]. Поскольку на моделях опухолей грызунов различных локализаций (прямая кишка, яичники, молочная железа) и миелоидной лейкемии показал обнадеживающие результаты, данусертиб прошел фазы I и II при терапии солидных и гематологических опухолей [59]. Препарат активен также в отношении двух линий гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных (GEP-NET) опухолей человека (BON1 и QGP) *in vitro* и *in vivo* [60].



33 (Danuserib, PHA-739358)



34 (Ricaparib)



35 Midostaurine

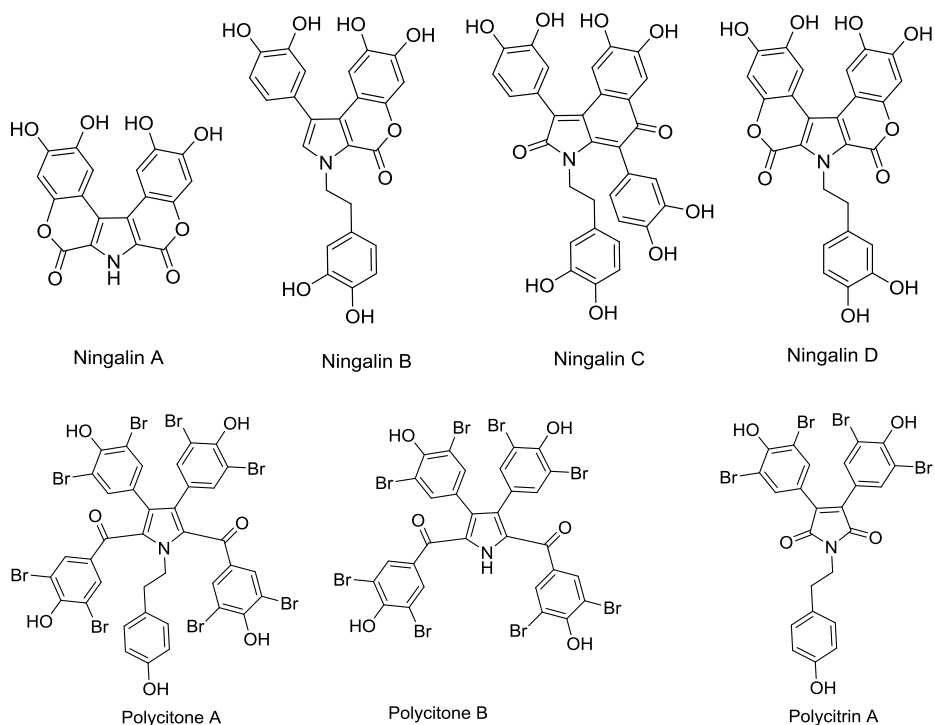
Рикапариб (AG 014699) (**34**) является ингибитором поли(АДФ-рибоза)полимераз PARP (PARP-1 и PARP-2) – фермента, участвующего в репарации разрывов ДНК, значительно тормозит пролиферацию и миграцию, и индуцирует апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 *in vitro* [61]. Препарат особенно активен в отношении клеток ра-

ка предстательной железы C4-2, дефектных по репарации ДНК, является сильным радиосенсибилизатором клеточных линий рака предстательной железы (LNCaP, C4-2, PC3, DU145, MDApC2B, CWR22rv1, and VCaP) и усиливает противоопухолевое действие рукапароба [62].

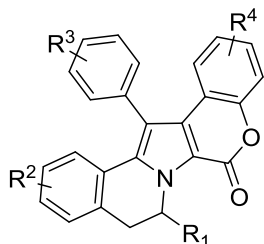
Мидостаурин **35** – ингибитор рецептора типа III тирозинкиназы FLT3 и других рецепторных тирозинкиназ, включая PDGFR, VEGFR, циклинзависимой киназы 1. На стадии предклинических исследований, препарат проявил широкий спектр противоопухолевой активности на различных моделях опухолевых ксенографтов и на модели миелодиспластического синдрома (MDS), индуцированного у мышей линии FLT3-ITD (*fms*-like tyrosine kinase – internal tandem duplication) [63].

Значительное число высокоактивных цитотоксических соединений, содержащих пиррол, выделено из морских организмов [64].

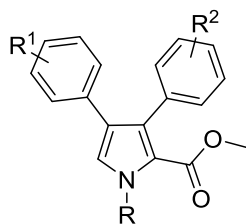
Так, из морских асцидий семейства Didemnidae выделены производные пиррола – нингалины A-D, проявляющие выраженную цитотоксичность в отношении ряда опухолевых клеточных линий, а из асцидий семейства *Polycitor sp.* – полицитоны A и B и полицитрин A; последние соединения тормозят рост трансформированных фибробластов в концентрации менее 10 мкг/мл.



Ламелларины – группа семи полициклических ароматических соединений, выделенных из переднежаберных моллюсков *Lamellaria* sp., различающиеся по присутствию в молекуле дегидродопаминового фрагмента (тип I) и его отсутствию (тип II).



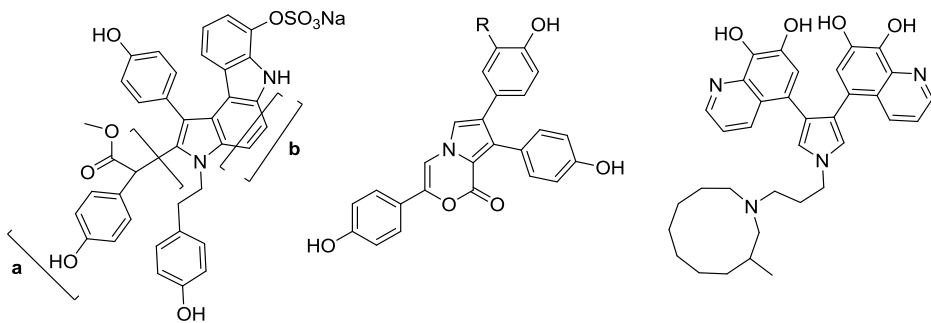
Lamellarins I



Lamellarins II

Сходные по строению различные производные ламелларинов проявили широкий спектр биологической активности, включая цитотоксическую, противоопухолевую, антимитотическую и MDR-обратимую (multi drug resistance reversal) активность и ряд других.

К обсуждаемым соединениям тесно примыкают выделенные из гриба *Dictyodendrilla verongiformis* производные пирроло[2,3-с]карбазола диктиодендрины А-Е,Х,У с различными функциональными группами в фрагментах **a** и **b**. Группа указанных соединений в дозе 50 мкг/мл является выраженными ингибиторами фермента теломеразы, присоединяющей теломеры (повтор нуклеотидов ТТАGGG) к 3'-концу хромосом. С учетом того, что наличие теломеразы характерно для 90% опухолевых клеток и существенно ниже в нормальных, диктиодендрины могут рассматриваться как перспективные препараты для таргетной химиотерапии рака.



Dictyodendrin A-E,X,Y Lukianol A (R=H), Lukianol B (R=I). **36** Halitulin

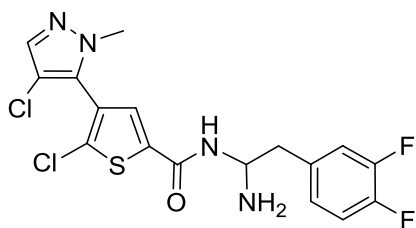
Выделенные из морского беспозвоночного пирроло[2,1-с][1,4]оксазины лукианол А и лукианол В тормозят рост клеточной линии человеческой эпидермоидной карциномы, причем активность незамещенного производного лукианола А значительно выше (1 мкг/мл) по сравнению с йодпроизводным (100 мкг/мл). Интересно, что синтетические производные указанного производного даже с одной фенильной группой проявляют выраженные цитотоксические свойства.

Из экстракта губок *Haliclona tulearensis* (семейство Chalinidae) выделено высокоцитотоксичное производное **36** (Halitulin) в отношении

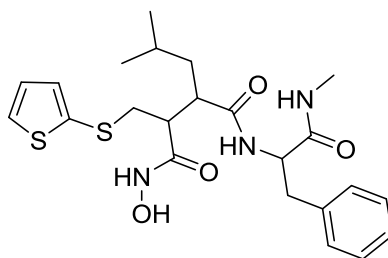
ряда клеточных линий *in vitro* в концентрациях (IC_{50}): 25 мкг/мл (клетки мышиной лимфомы Р-388), 12 мкг/мл (клетки А-549 человеческой карциномы легких), 12 мкг/мл (клетки НТ-29 человеческой колоректальной карциномы), 25 мкг/мл (клетки MEL-28 меланомы человека).

3. Соединения, содержащие ядро тиафена

Тиафенкарбоксамид **37** (Афуресертиб, GSK-2110183) является мощным ингибитором семейства серин/треониновых протеинкиназ В: (АКТ, РКВ, РКВ/АКТ) – ключевых ферментов, обеспечивающих выживание клеток путем ингибирования апоптоза. Препарат сильно, обратимо и селективно тормозит активность АКТ-киназ 1,2,3 в пикомолярных концентрациях (значения K_i 0.08, 2.0 и 2.6 нМ, соответственно) и пролиферацию раковых клеток человека, в том числе, гематологических форм [65, 66].

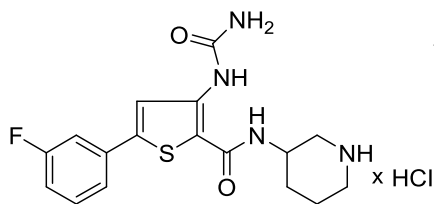


37 (Afuresertib, GSK-2110183)

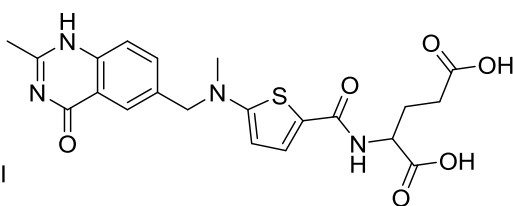


38 (Batimastat, BB-94)

Батимастат **38** – производное тиафен-2-тиола, является конкурентным ингибитором ряда цинкзависимых матриксных металлопротеиназ (ММР) в частности, интерстициальной коллагеназы (ММР-1), стромелизина-1 (ММР-3), желатиназы А (ММР-2), желатиназы В (ММР-9), матрилизина (ММР-7) и прожелатиназы А (ММР-14), играющих важную роль в ангиогенезе, апоптозе, пролиферации, дифференциации клеток. На экспериментальных мышиных моделях опухолей батимастат ингибирует инвазию опухоли и ангиогенез опухолей легких, молочной железы, колоректального рака и рака поджелудочной железы [67-69].



39 (AZD-7762)



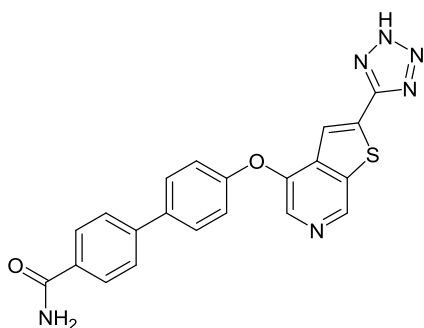
40 Raltitrexed (Tomudex, ZD-1694)

Замещенный тиофенкарбоксами́д AZD-7762 (**39**), являясь сильным ингибитором чекпойнт-киназ CHK1 и CHK2 – серин/треонинкиназ, повышает чувствительность опухоли к ДНК-повреждающим препаратам, в частности, бендамустину, мелфалану, доксорубину, и проявляет противоопухолевую активность в отношении опухолей яичников, молочной железы и клеток миеломы человека (линии KMS-12-BM, KMS-12-PE, RPMI-8226 и U266B1) [70-71].

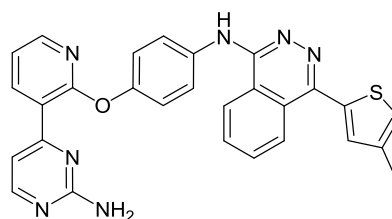
Ралтитрексед (Томудекс) **40** является препаратом, избирательно подавляющим активность тимидилат синтетазы (ТС) по механизму прямого, неконкурентного ингибирования фермента.

В клетке препарат проходит стадию полиглутамизации, катализируемую фолилполиглутаматсинтетазой (ФППС), в результате чего образованный комплекс ралтитрексед-полиглутамат подавляет активность ТС в 100 раз более эффективно, чем неглутамизированный препарат. Ралтитрексед эффективен при лечении больных с метастатическим колоректальным раком в сочетании с терапией 5-фторурацилом [72].

Производное тиено[2,3-с]пиридина **41** (Abbott C41) подавляет образование фактора некроза опухолей (TNF), индуцированное липополисахаридом (LPS) в культуре человеческих клеток 188, а на модели мышинных клеток 187, обработанных LPS, подавляет фосфорилирование внеклеточной сигналируемой протеинкиназы (ERK), относящейся к одному из ключевых сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase) [73].



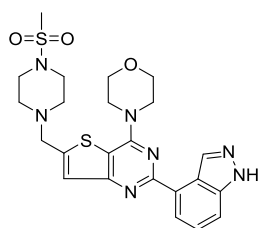
41 (Abbott C-41)



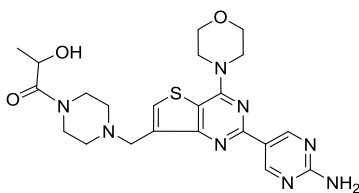
42 (AMG-900)

Производное 2-аминопиримидина соединение **42** (AMG-900) – АТФ-конкурентный ингибитор киназ Aurora. В клетках HeLa препарат ингибирует аутофосфорилирование Aurora-A и Aurora-B и остатка серина в гистоне H3 – субстрате киназы Aurora B. В концентрации 2-3 *nM* AMG-900 тормозит пролиферацию 26-и различных линий опухолевых клеток *in vitro*, включая линии, резистентные к другим ингибиторам киназ Aurora или паклитакселу. Препарат AMG-900 рассматривается как перспективное лекарственное средство в терапии липосаркомы [74] и острого миелолейкоза [75].

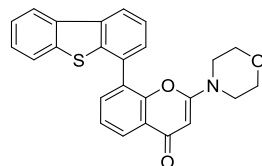
Близкие по структуре производные тиенопиримидина – **43** (Пиктилисиб, GDC-0941) и **44** (Апитолисиб, GDC-0980), являются ингибиторами фосфоинозитид-3-киназ. В экспериментах *in vitro* препарат GDC-0941 тормозит рост клеток HCT116, DLD1 и HT29 в концентрациях GI_{50} 1081, 1070 и 157 нМ, соответственно, и прошел II стадию клинических испытаний [76,77]. Апитолисиб **44** – сильный ингибитор пути внутриклеточной передачи сигнала PI3K/AKT/mTOR, регулирующего клеточный цикл, особенно активен в отношении клеточных линий рака легких, предстательной и молочной желез, несколько менее – меланомы и опухоли поджелудочной железы [78]. Препарат в дозе 30 мг проявляет небольшую, но достоверную противоопухолевую активность у больных с плевральной мезотелиомой [79].



43 (Pictilisib, GDC-0941)



44 (Apitolisib, GDC-0980)

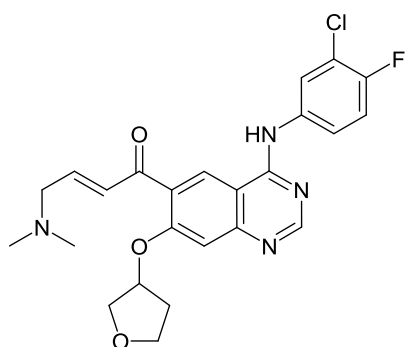


45 (NU-7441)

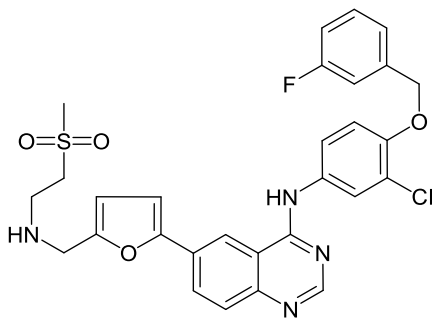
Производное хромен-4-она **45** (NU-7441) – высокоактивный и селективный ингибитор фермента ДНК-зависимая протеинкиназа (каталитической субъединица DNA-PKcs), относящегося к семейству фосфатидилинозитол-3-киназ. Как результат ингибирования фермента препарат сенситизирует клетки рака молочной железы к ионизирующей радиации и доксорубину [80].

4. Соединения, содержащие ядро фурана

Замещенный 4-анилинохиназолин **46** (Афатиниб) относится к группе препаратов – ингибиторов тирозинкиназы, одновременно необратимо ингибирует киназы рецепторов человеческого эпидермального фактора роста Her2 и EGFR. Афатиниб предложен для лечения немелкоклеточного рака легких и метастазирующего рака молочной железы [81, 82].



46 (Afatinib, BIBW-2992)

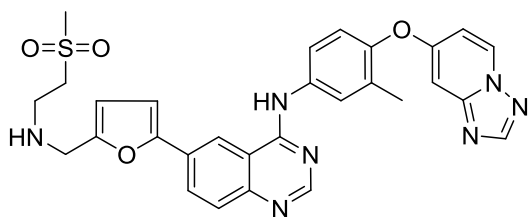


47 (Lapatinib)

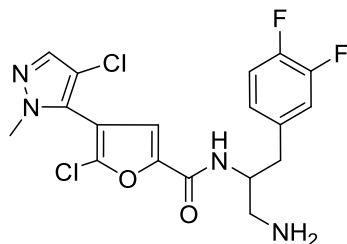
Лапатиниб **47**, имеющий определенное структурное сходство с Афатинибом **46**, является двойным ингибитором тирозинкиназы, прерывая сигнальные пути, опосредованные рецепторами эпидермального фактора роста (HER2/neu) и (EGFR) [83]. Препарат предложен в комбинации с капецитабином при терапии рака молочной железы после предварительной терапии антрациклинами, таксаном и трастузумабом [84].

Еще один представитель ряда замещенных 4-анилинохиназолинов – препарат **48** (ARRY-380 analog, CAS № 937265-83-3), является сильным и селективным ингибитором тирозинкиназы HER2, кроме того, угнетает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и проявляет противоопухолевую активность на моделях HER2-зависимых опухолевых ксенографтов [85].

Производное фурана **49** (Упросертиб, GSK-2141795) – селективный, АТФ-конкурентный ингибитор серин/треонин протеинкиназы Akt (протеин киназа B) сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа-протеинкиназа B/Akt (PI3K-PKB/Akt). Активация указанного сигнального пути связывается с туморогенезом и, кроме того, вносит существенный вклад в возникновение резистентности опухоли к целому ряду противоопухолевых препаратов. Упросертиб ингибирует активность протеинкиназы Akt, тем самым нарушая сигнализацию по пути PI3K-PKB/Akt, что, в конечном счете, тормозит пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Препарат после фазы II клинических испытаний предложен в качестве препарата для лечения эндометриальной карциномы и множественной миеломы [86,87].



48 (ARRY-380 analog)



49 (Uprosertib, GSK-2141795)

Таким образом, в мини-обзоре обобщены данные преимущественно последних 10 лет по противоопухолевым препаратам, содержащим фрагменты пиррола, тиюфена и фурана и их конденсированных систем и механизмам их действия. Приведенные данные по строению и молекулярно-биологическому действию современных противоопухолевых препаратов могут быть полезными широкому кругу исследователей в области органической, биоорганической, медицинской химии и смежных областей, занимающихся разработкой новых эффективных лекарственных средств для химиотерапии рака.

ՆԻՆԳԱՆԴԱՄԱՆԻ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐ ՊԻՐՈԼ, ՖՈՒՐԱՆ, ԹԻՓԵՆԸ, ՀԱՐՈՐԱԿ ՆՈՐԱԳՈՅԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՅԺՄՅԱՆ ՔԻՄԻՈԹԵՐԱՊԻԱՅՈՒՄ (ՓՈՔՐ ԱԿՆԱՐԿ)

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ընդհանրացված են հիմնականում վերջին 10 տարիների տվյալները, որոնք վերաբերում են կառուցվածքում պիրոլ, տիֆեն և ֆուրան պարունակող և նրանց կոնդենսացված համակարգերի հակառուսեցքային ազդեցության բժշկական սարանական հիմունքներին: Կարճ նշված են պատրաստուկների մոլեկուլյար թիրախները, ինհիբացվող ռեցեպտորները և ֆերմենտները, առանձին դեպքերում նորագոյացությունների քիմիոթերապիայում *in vitro* և *in vivo* պայմաններում կենսաբանական հետազոտությունների և կիրառման վերաբերյալ:

FIVE-MEMBERED HETEROCYCLES - PYRROL, THIOPHENE, FURAN IN MODERN CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS (MINI-REVIEW)

M. A. IRADYAN^a, N. S. IRADYAN^a and A. A. HARUTYUNYAN^{a,b}

^a The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

^b Armenian-Russian University, Yerevan, Armenia

The data on the molecular-biological fundamentals of the antitumor action of drugs containing pyrrole, thiophene and furan and their condensed systems are summarized predominantly over the past 10 years. Molecular targets of drug action, inhibited

receptors and enzymes and, in some cases, data on *in vitro* and *in vivo* biological studies and clinical use of tumor chemotherapy are briefly indicated

The introduction briefly discusses the molecular biological aspects of the creation of selectively acting targeted drugs.

Chapter 2 summarizes the available data on a relatively large class of drugs of synthetic and natural origin, in particular, isolated from marine organisms containing substituted pyrrole and its condensed systems, in particular indoles, pyrrolopyrazoles, pyrrolopyridines, pyrrolopyrimidines, pyrrolotriazines, pyrrolo[2,-c][1,4]oxazine. Among the derivatives of natural origin, data on ningalines, polycytrins, polycytoses, lamellarin, dicitodendrins, lukianols, halitulin are given.

Chapter 3 discusses preparations containing a residue of thiophene and condensed thiophenes: thieno[2,3-c]pyridines, thieno[3,2-d]pyrimidines, dibenzo[b,d]thiophenes.

Chapter 4 presents the structural formulas and biological properties of preparations containing a furan ring.

The review can be useful to a wide range of researchers in the field of organic, bioorganic, medical chemistry and related fields involved in the development of new effective drugs for cancer chemotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bradshaw R.A., Dennis E.A. / Handbook of Cell Signaling (2nd ed.). Amsterdam, Netherlands: Academic Press, 2010. ISBN 9780123741455.
- [2] Kolch W., Halasz M., Granovskaya M., Boris N.Kholodenko B.N. // Nat. Rev. Cancer., 2015, v. 15, 515. doi: 10.1038/nrc3983.
- [3] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №8, с. 12.
- [4] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №4, с.11.
- [5] Ward R.A., Colclough N., Challinor M., Debreczeni J., Eckersley K., Fairley G., Feron L., Flemington V., Graham M.A., Greenwood R., Hopcroft P., Howard T.D., James M., Jones C.D., Jones C.R., Renshaw J., Roberts K., Snow L., Tonge M., Yeung K. // Med. Chem., 2015, v. 58, №11, p. 4790.
- [6] Germann U.A., Furey B.F., Markland W., Hoover R.R., Aronov A.M., Roix J.J., Hale M., Boucher D.M., Sorrell D.A., Martinez-Botella G., Fitzgibbon M., Shapiro P., Wick M.J., Samadani R., Meshaw K., Groover A., DeCrescenzo G., Namchuk M., Emery C.M., Saha S., Welsch D. // J. Mol. Cancer Ther., 2017, v. 16, p. 2351. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0456.
- [7] Chiappori A.A., Haura E., Rodriguez F.A., Boulware D., Kapoor R., Neuger A.M., Lush R., Padilla B., Burton M., Williams C., Simon G., Antonia S., Sullivan D.M., Bepler G. // Clin. Cancer Res., 2008, v. 14, №5, p.1464. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1508.
- [8] Quinn D.I., Tangen C.M., Hussain M., Lara Jr.P.N., Goldkorn A., Moirpour C.M., Garzotto M.G., Mack P.C., Carducci M.A., Monk J.P., Twardowski P.W., Van Veldhuizen P.J., Agarwal N., Higano C.S., Vogelzang N.J., Thompson Jr.J.M. // Lancet Oncol., 2013, v. 14, №9, p. 893. doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70294-8.
- [9] Goldkorn A., Ely B., Quinn D.I., Tangen C.M., Fink L.M., Xu T., Twardowski P., Van Veldhuizen P.J., Agarwal N., Carducci M.A., Monk J.P. 3rd, Datar R.H., Garzotto M., Mack P.C., Larar P.Jr., Higano C.S., Hussain M., Thompson I. M. Jr, Cote R. J., Vogelzang N. J. // J Clin Oncol. 2014, v. 32, №11, p. 1136. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7417.
- [10] Kim C.-K., Choi Y.K., Lee H., Ha K.-S., Won M.-H., Kwon Y.-G., Kim Y.-M. // Molecular Pharmacology, 2010, v. 78, №1, p. 142. doi : 10.1124/mol.110.063586.
- [11] Moorthy N.S, Sousa S.F, Ramos M.J, Fernandes P.A. // Curr. Med. Chem., 2013, v. 20, №38, p. 4888. PubMed PMID: 24059235.

- [12] Kim H.J., Lee S.H., Koh J.S., Lee S.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, v. 22, №9, p. 3067.
- [13] Aronov A.M., Tang Q., Martinez-Botella G., Bemis G.W., Cao J., Chen G., Ewing N.P., Ford P.J., Germann U.A., Green J., Hale M.R., Jacobs M., Janetka J.W., Maltais F., Markland W., Namchuk M.N., Nanthakumar S., Poondru S., Straub J., ter Haar E., Xie X. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, №20, p. 6362. doi: 10.1021/jm900630q.
- [14] Appels N.M.G.M., Bolijn M.J., Chan K., Stephens T.C., Hocht-Boes G., Middleton M., Beijnen J.H., de Bono J.S., Harris A.L., Schellens J.H.M. // *Br. J. Cancer*, 2008, v. 98, p.1951. doi: 10.1038/sj.bjc.6604402.
- [15] Appels N.M.G.M., Bolijn M.J., van Eijndhoven M.A.J., Stephens T.C., Beijnen J.H., Schellens J.H.M. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, v. 67, №1, p. 137. doi: 10.1007/s00280-010-1300-6.
- [16] Moorthy N.S., Sousa S.F., Ramos M.J., Fernandes P.A. // *Curr. Med. Chem.*, 2013; v. 20, №38, p. 4888. PubMed PMID: 24059235.
- [17] Murumkar P.R., Giridhar R., Yadav M.R. // *Expert Opin. Drug. Discov.*, 2013, v. 8, №2, p.157. doi: se/10.1517/17460441.2013.744745.
- [18] Jiang W., Liu P., Li X., Wang P. // *Oncol. Lett.*, 2017, v. 13, p. 2623. doi: 10.3892/ol.2017.5779.
- [19] Goss G., Shepherd F.A., Laurie S., Gauthier I., Leigh N., Chen E., Feld R., Powers J., Seymour L. // *Eur. J. Cancer*, 2009, v. 45, №5, p. 782. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.022.
- [20] Liu J.F., Barry W.T., Birrer M., Lee J.M., Buckanovich R.J., Fleming G.F., Rimel B.J., Buss M.K., Nattam S., Hurteau J., Luo W., Quy P., Whalen C., Obermayer L., Lee H., Winer E.P., Kohn E.C., Ivy S.P., Matulonis U. // *The Lancet Oncology*, 2014, v. 15, №11, p. 1207. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2.
- [21] Koppelman B., Webb H.K., Medicherla S., Almirez R., Feng Y., Chavez J.C., Mao C.P., Nguyen A., Liu Y.W., Kapoun A.M., Muir G., Huang Y.A., Dugar S., Mavunkel B J., Lim D.W., Chakravarty S., Luedtke G., Protter A.A., Higgins L.S. // *Pharmacology*, 2008, v. 81, №3, p. 204. doi: 10.1159/000112865.
- [22] Bauerschlag D.O., Schem C., Tiwar S.I., Egberts J.H., Weigel M.T., Kalthoff H., Jonat W., Maass N., Meinhold-Heerlein I. // *Anticancer Res.*, 2010, v. 30, №9, p. 3355.
- [23] Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. // *J Urol.*, 2014, v. 191, №3, p. 611. doi:10.1016/j.juro.2013.08.090.
- [24] Kumar R.M.R., Arlt M.J.E., Kuzmanov A., Born W., Fuchs B. // *Am. J. Cancer Res.*, 2015, v. 5, №7, p. 2156. PMC4548327.
- [25] Okamoto I., Kaneda H, Satoh T., W.Okamoto W., Miyazaki M., Morinaga R., Ueda S., Terashima M., Tsuya A., Sarashina A., Konishi K., Arao T., Nishio K., Kaiser R., Nakagawa K., // *Mol. Cancer Ther.*, 2010, v. 9, №10, p. 2825. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0379.
- [26] Popat S., Mellemaard A., Fahrbach K., Martin A., Rizzo M., Kaiser R., Griebisch I., Reck M. // *Future Oncology*, 2014, v. 11, №3, p. 409. doi:10.2217/fon.14.290.
- [27] Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghiorgiu S., Eberlein C., Nebhan C.A., Spitzler P.J., Orme J.P., Finlay M.R.V., Ward R.A., Mellor M.J., J., Hughes G., Rahi A., Jacobs V.N., Brewer M.R., Ichihara E., Sun J., Jin H., Ballard P., Al-Kadhimi K., Rowlinson R., Klinowska T., Richmond G.H.P., Cantarini M., Kim D.W., Ranson M.R., Pao W. // *Cancer Discovery*, 2014, v. 9, №4, p.1046. doi: 10.1158/2159-8290.
- [28] Yver A. // *Ann. Oncol.*, 2016, v. 27, №6, p. 1165. doi:10.1093/annonc/mdw129.
- [29] Drew L., Cheng J., Engelman J., Ferguson D., Katayama R., McDermont B., Saeh J., Shaw A., Shen M., Widzowski D., Wu A., Smith G. // *Cancer Research*, 2013, v. 73 (8 suppl.), abstr. 919. doi: 10.1158/1538-7445.AM2013-919.
- [30] Wang Y., Wang L., Guan S., Cao W., Wang H., Chen Z., Zhao Y., Yu Y., Zhang H., Pang J.C., Huang S.L., Akiyama Y., Yang Y., Sun W., Xu X., Shi Y., Zhang H., Kim E.S., Muscal J.A., Lu F., Yang J. // *Scientific Reports*, 2016, v. 6, №1, p.1.
- [31] Laubach J.P., Moreau P., San-Miguel J.F., Richardson P.G. // *Clin. Cancer Res.*, 2015, v. 21, №21, p. 4767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0530.

- [32] Garnock-Jones K.P. // *Drugs*, 2015, v. 75, №6, p. 695.
- [33] Kobayashi Y., Munakata W., Ogura M., Uchida T., Taniwaki M., Kobayashi T., Shimada F., Yonemura M., Matsuoka F., Tajima T., Yakushijin K., Minami H. // *International J. Hematology*, 2018, v. 107, №1, p. 83.
- [34] Blumenschein Jr G.R., Kabbinar F., Menon H., Mok T.S.K., Stephenson J., Beck J.T., Lakshmaiah K., Reckamp K., Hei Y.J., Kracht K., Sun Y.N., Sikorski R., Schwartzberg L. // *Annals of Oncology*, 2011, v. 22, №9, p. 2057. doi:10.1093/annonc/mdq731.
- [35] Scagliotti G.V., Vynnychenko I., Park K., Ichinose Y., Kubota K., Blackhall F., Pirker R., Galiulin R., Ciuleanu T.E., Sydorenko O., Dediu M., Papai-Szekely Z., Banaclocha N.M., McCoy S., Yao B., Hei Y.J., Galimi F., Spigel D.R. // *J. Clin. Oncology*, 2012, v. 30, №23, p. 2829. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4987.
- [36] Schilder R.J., Sill M.W., Lankes H.A., Gold M.A., Mannel R.S., Modesitt S.C., Hanjani P., Bonebrake A.J., Sood A.K., Godwin A.K., Hu W., Alpaugh R.K. // *Oncology*, 2013, v.129, №1, p. 86. doi: 10.1016/j.ygyno.
- [37] Kubota K., Ichinose Y., Scagliotti G., Spigel D., Kim J.H., Shinkai T., Takeda K., Kim S.- W., Hsia T.- C., Li R.K., Tiangco B.J., Yau S., Lim W.- T., Yao B., Hei Y.- J., Park K. // *Ann. Oncol.*, 2014, v. 25, №2, p. 529. doi:10.1093/annonc/mdt552.
- [38] Avendano C., Menendez J.C. // *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2nd Edition, Elsevier Science, 2015, p.522-523.
- [39] Benjamin E., Hijji Y.M. // *J. Chem.*, 2017, Article ID 6436185, p. 1. doi.org/10.1155/2017/6436185.
- [40] Patrawala S., Puzanov I. // *Future Oncology*, 2012, v. 8, № 5, p. 509. doi:10.2217/fon.12.31
- [41] Adams N.D., Adams J.L., Burgess J.L., Chaudhari A.M., Copeland R.A., Donatelli C.A., Drewry D.H., Fisher K.E., Hamajima T., Hardwicke M.A., Huffman W.F., Koretke-Brown K.K., Lai Z.V., McDonald O.B., Nakamura H., Newlander K.A., Oleykowski C.A., Parrish C.A., Patrick D.R., Plant R., Sarpong M.A., Sasaki K., Schmidt S.J., Silva D.J., Sutton D., Tang J., Thompson C.S., Tummino P.J., Wang J.C., Xiang H., Yang J., Dhanak D. // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, №10, p. 3973. doi: 10.1021/jm901870q.
- [42] Vavala T., Novello S. // *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2018, v. 10, p. 1. doi: 10.1177/1758835918789364.
- [43] Haydl A.M., Xu K., Breit B. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, v. 54, p. 7149.
- [44] Mesa R.A., Yasothan U., Kirkpatrick P. // *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, v. 11, №2, p. 103.
- [45] Sabbatini P., Korenchuk S., Rowand J.L., Groy A., Liu Q., Leperi D., Atkins C., Dumble M., Yang J., Anderson K., Kruger R.G., Gontarek R.R., Maksimchuk K.R., Suravajjala S., Lapierre R.R., Shotwell J.B., Wilson J.W., Chamberlain S.D., Rabindran S.K., Kumar R. // *Mol. Cancer Ther.*, 2009, v. 8, №10, p. 2811. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0423.
- [46] Isebaert S.F., Swinnen J.V., McBride W.H., Haustermans K.M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, v. 81, № , p. 239. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.030.
- [47] Hartog H., Van der Graaf W.T.A., Boezen H.M., Wesseling J. // *Anticancer Res.*, 2012, v. 32, №4, p. 1309.
- [48] Axten J.M., Medina J.S.R., Feng Y., Shu A., Romeril S.P., Grant S.W., Li W.H.H., Heerding D.A., Minthorn E., Mencken T., Atkins C., Liu Q., Rabindran S., Kumar R., Hong X., Goetz A., Stanley T., Taylor J.D., Sigethy S.D., Tomberlin G.H., Hassell, A.M., Kahler K.M., Shewchuk L.M., Gampe R.T. // *J. Med. Chem.*, 2012, v. 55, №16, p. 7193. doi: 10.1021/jm300713s.
- [49] Meco D., Servidei T., Zannoni G.F., Martinelli E., Prisco M.G., de Waure C., Riccardi R. // *Transl. Oncol.*, 2010, v. 3, №5, p. 326. doi: 10.1593/tlo.10163.
- [50] Zhang S., Zhou M., Dong D., Wang J., Zhao Y. // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2016, v. 9, №8, p. 15892.
- [51] Soria J.C., Baselga J., Hanna N., Laurie S.A., Bahleda R., Felip E., Calvo E., Armand J.P., Shepherd F.A., Harbison C.T., Berman D., Park J.S., Zhang S., Vakkalagadda B.,

- Kurland J.F., Pathak A.K., Herbst R.S. // *Eur. J. Cancer*, 2013, v. 49, №8, p. 1815. doi: org/10.1016/j.ejca.2013.02.012.
- [52] Gavai A.V., Fink B.E., Fairfax D.J., Martin G.S., Rossiter L.M., Holst C.L., Kim S.H., Leavitt K.J., Mastalerz H., Han W.C., Norris D., Goyal B., Swaminathan S., Patel B., Mathur A., Vyas D.M., Tokarski J.S., Yu C., Oppenheimer S., Zhang H., Marathe P., Fargnoli J., Lee F.Y., Wong T.W., Vite G.D. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, №21, p.6527. doi: 10.1021/jm9010065.
- [53] Torres M.A., Raju U., Molkentine D., Riesterer O., Milas L., Ang K.K. // *Invest. New Drugs*, 2011, v. 29, №4, p. 554. doi: 10.1007/s10637-010-9389-3.
- [54] Hou X., Huang F., Macedo L.F., Harrington S.C., Reeves K.A., Greer A., Finckenstein F.G., Brodie A., Gottardis M.M., Carboni J.M., Haluska P. // *Cancer Res.*, 2011, v. 71, №24, p. 7597. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1080.
- [55] Franks S.E., Jones R.A., Briah R., Murray P., Moorehead R.A. // *BMC Res. Notes.*, 2016, v. 9, p. 134. doi: 10.1186/s13104-016-1919-4.
- [56] Siu L.L., Shapiro J.D., Jonker D.J., Karapetis C.S., Zalcberg J.R., Simes J., Couture F., Moore M.J., Price T.J., Siddiqui J., Nott L.M., Charpentier D., Liauw W., Sawyer M.B., Jefford M., Magoski N.M., Haydon A., Walters I., Ringash J., Tu D., O'Callaghan C.J. // *J. Clin. Oncol.*, 2013, v. 31, №19, p. 2477. doi: 10.1200/JCO.2012.46.0543.
- [57] Finn R.S., Kang Y.K., Mulcahy M., Polite B.N., Lim H.Y., Walters I., Baudelet C., Manekas D., Park J.W. // *Clin. Cancer Res.*, 2012, v. 18, №7, p. 2090. doi: 10.1158/1078-0432.
- [58] Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Pan S.Y., Chen X.W., Zhou S.F. // *Drug Des., Devel. Ther.*, 2015, v. 9, p. 1293. doi: 10.2147/DDDT.S74964.
- [59] Olesen S.H., Zhu J.Y., Martin M.P., Schçnbrunn E. // *ChemMedChem.*, 2016, v. 11, №11, p. 1137. doi: 10.1002/cmdc.201600115.
- [60] Fraedrich K., Schrader J., Ittrich H., Keller G., Gontarewicz A., Matzat V., Kromminga A., Pace A., Moll J., Blåker M., Lohse A.W., Hörsch D., Brümmendorf T.H., Benten D. // *Clin. Cancer Res.*, 2012, v. 18, №17, p. 4621. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2968.
- [61] Mao X., Du S., Yang Z., Zhang L., Peng X., Jiang N., Zhou H. // *Molecular Medicine Reports*, 2017, v. 16, №1, p. 208. doi: 10.3892/mmr.2017.6568.
- [62] Chatterjee P., Choudhary G., Heston W.D., Klein E.A., Almasan A. // *Cancer Research*, 2012, v. 72, №4 supplement, abstract B27. doi: 10.1158/1538-7445.PRCA2012-B27.
- [63] Gallogly M.M., Lazarus H.M. // *J. Blood Med.*, 2016; v. 7, p. 73. doi: 10.2147/JBM.S100283.
- [64] Sugumaran M., Robinson W.E. // *Mar. Drugs*, 2010, v. 8, p. 2906. doi:10.3390/md8122906.
- [65] Dumble M., Crouthamel M.C., Shu-Yun Zhang S.Y., Michael Schaber M., Levy D., Robell K., Liu Q., Figueroa D.J., Minthorn E.A., Seefeld M.A., Meagan B.Rouse M.B., Rabindran S.K., Heerding D.A., Kumar R. // *PLoS ONE*, 2014, v. 9, №6, e100880. doi: 10.1371/journal.pone.0100880.
- [66] Spencer A., I Yoon S.S., Harrison S.J., Morris S.R., Smith D.A., Brigandi R.A., Gauvin J., Kumar R., Opalinska J.B., Chen C. // *Blood*, 2014, v. 124, №14, p. 2190. doi.org/10.1182/blood-2014-03-559963.
- [67] Chaudhary A.K., Pandya S., Ghosh K., Nadkarni A. // *Mutation Research*, 2013, v. 753, №1, p. 7. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.01.002.
- [68] Kirkegaard T., Yde C.W., Kveiborg M., Lykkesfeldt A.E. // *Int. J. Oncol.*, 2014, v. 45, №1, p. 393. doi: 10.3892/ijo.2014.2434.
- [69] Knapinska A.M., Estrada C.A., Fields G.B. // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, v.148, p.339. doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.004.
- [70] Landau H.J., McNeely S.C., Nair J.S., Comenzo R.L., Asai T., Friedman H., Jhanwar S.C., Nimer S.D., Schwartz G.K. // *Mol. Cancer Ther.*, 2012, v. 11, №8, p. 1781. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0949.
- [71] Bryant C., Rawlinson R., Massey A.J. // *BMC Cancer*, 2014, v. 14, p. 570. doi: 10.1186/1471-2407-14-570.

- [72] Desrame J., Dourthe L.M., Debourdeau P., Mille D., Artru P., Albrand H. // *J. Clin. Oncol.*, 2015, v. 33, suppl. 3, abstr. 677. doi: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.677.
- [73] Kumper S., Gantke T., Chen C.S., Soneji Y., Pattison M.J., Chakravarty P., Kjær S., Thomas D., Haslam C., Leavens B.J., House D., Powell D.J., Ley S.C. // *Biochemical Journal*, 2017, v. 475, №1, p. 329. doi: 10.1042/BCJ20170579.
- [74] Noronha S., Alt L.A.C., Scimeca T.E., Zarou O., Obrzut J., Brian Zanotti B., Hayward E.A., Pillai A., Mathur S., Rojas J., Salamah R., Chandar N., Fay M.J. // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal*, 2017, v. 54, №1, p. 71. doi:10.1007/s11626-017-0208-4.
- [75] Payton M., Cheung H.K., Ninniri M.S.S., Marinaccio C., Wayne W.C., Hanestad K., Crispino J.D., Juan G., Coxon A. // *Mol. Cancer Ther.*, 2018, v. 17, №12, p. 2575. 10.1158/1535-7163.MCT-18-0186.
- [76] Haagensen E.J., Kyle S., Beale G.S., Maxwell R.J., DR Newell D.R. // *Br. J. Cancer*, 2012, v. 106, p. 1386. doi:10.1038/bjc.2012.70.
- [77] Sarker D., Ang J.E., Baird R., Kristeleit R., Shah K., Moreno V., Clarke P.A., Raynaud F.I., Levy G., Ware J.A., Mazina K., Lin R., Wu J., Fredrickson J., Spoerke J.M., Lackner M.R., Yan Y., Friedman L.S., Kaye S.B., Derynck M.K., Workman P., de Bono J.S. // *Clin. Cancer Res.*, 2014, v. 21, №1, p. 77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0947.
- [78] Wallin J.J., Edgar K.A., Guan J., Berry M., Prior W.W., Lee L., Lesnick J.D., Lewis C., Nonomiya J., Pang J., Salphati L., Olivero A.G., Sutherlin D.P., O'Brien C., Spoerke J.M., Patel S., Lensun L., Kassees R., Ross L., Lackner M.R., Sampath D., Belvin M., Friedman L.S. // *Mol. Cancer Ther.*, 2011, v. 10, №12, p. 2426. doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0446.
- [79] Dolly S.O., Wagner A.J., Bendell J.C., Kindler H.L., Krug L.M., Seiwert T.Y., Zauderer M.G., Lolkema M.P., Apt D., Yeh R.F., Fredrickson J.O., Spoerke J.M., Koeppen H., Ware J.A., Lauchle J.O., Burris^{3rd} H.A., de Bono J.S. // *Clin. Cancer Res.*, 2016, v. 22, №12, p. 2874. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2225.
- [80] Ciszewski W.M., Tavecchio M., Dastyh J., Curtin N.J. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014, v. 143, p. 47. doi: 10.1007/s10549-013-2785-6.
- [81] Lin N.U., Winer E.P., Wheatley D., Carey L.A., Houston S., Mendelson D., Munster P., Frakes L., Kelly S., Garcia A.A., Cleator S., Uttenreuther-Fischer M., Jones H., Wind S., Vinisko R., Hickish T. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, v. 133, p. 1057. doi: 10.1007/s10549-012-2003-y.
- [82] Vavala T. // *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2017, v. 9, p. 147, doi: 10.2147/CPAA.S112715.
- [83] Schramm A., De Gregorio N., Widschwendter P., Fink V., Huober J. // *Breast Care*, 2015, v. 10, p. 173. doi: 10.1159/000431029.
- [84] Sekhon N., Kumbla R.A., Mita M. // *Current Trends in Cancer Therapy. Cardio-Oncology*, 2017, p.1. doi: 10.1016/B978-0-12-803547-4.00001-X.
- [85] Lyssikatos J.P., Hicks J.M., Marmsater F.P., Zhao Q. // N4-Phenyl-quinazoline-4-amine derivatives and related compounds as ERBB Type I receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hyperproliferative diseases. US Patent 2018/0271824 A1., 2019.
- [86] Pachi F., Plattner P., Ruprecht B., Medard G., Norbert Sewald N., Kuster B. // *J. Proteome Res.*, 2013, v. 12, p. 3792. doi: org/10.1021/pr400455j.
- [87] Aghajanian C., Bell-McGuinn K.M., Burris^{III} H.A., Siu L.L., Stayner L.A., Wheler J.J., Hong D.S., Kurkjian C., Pant S., Santiago-Walker A., Gauvin J.L., Antal J.M., Opalinska J.B., Morris S.R., Infante J.R. // *Invest. New Drugs.*, 2018, v. 36, №6, p. 1016. doi.org/10.1007/s10637-018-0591-z.

**ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ОКСИМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО
ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ**

**А. А. САРГСЯН, С. С. АЙОЦЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. Э. БАДАСЯН, Г. А. ПАНОСЯН,
Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Շ. Գ. ԿՈՆՅԿՈՎԱ և Մ. Տ. ՏԱՐԳՅԱՆ**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 2 V 2019

Установлено, что при взаимодействии этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина в этаноле при кипячении, кроме ожидаемых соответствующих оксимов, в некоторых случаях наблюдалось образование этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-арилпиперидин-3-карбоксилатов. Отдельным опытом было показано, что последние являются продуктами дальнейшего превращения (экструзии) указанных оксимов.

Библ.ссылки 5.

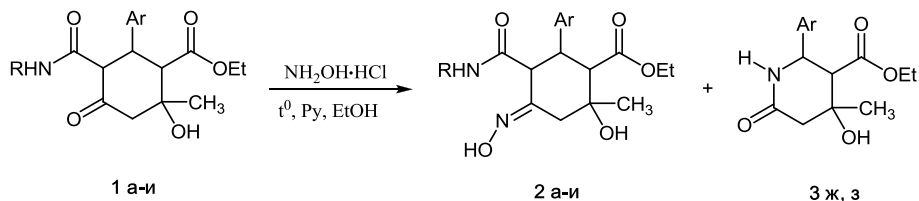
Оксимы карбонильных соединений представляют интерес в связи с использованием их в качестве промежуточных продуктов органического синтеза [1,2], а также в качестве потенциальных лекарств [3].

Недавно нами разработан новый доступный метод синтеза функционально замещенных циклогексанонов [4], которые обладают слабо-выраженной антимикробной активностью. С целью получения новых производных указанных циклогексанонов, которые могли бы проявлять более высокую антимикробную активность, изучено их оксимирование.

Исследования показали, что при взаимодействии этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов (1) с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина при кипячении в этаноле, кроме ожидаемых соответствующих оксимов 2, в некоторых случаях (что не подчиняется каким-либо очевидным закономерностям) наблюдалось образование соединений, которые в своей структуре не содержали амидного фрагмента, а, согласно данным ЯМР

(^1H , ^{13}C) и ИК- спектроскопии, являются этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-арилпиперидин-3-карбоксилатами (**3**, схема 1).

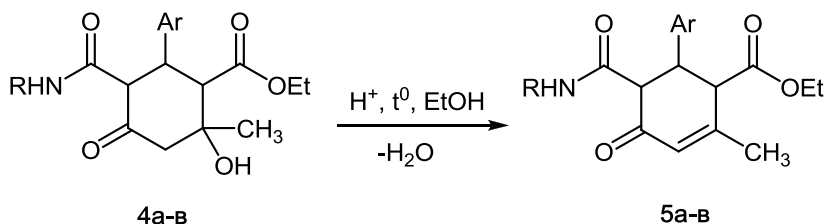
Схема 1



R, Ar=4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (а); 2-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (б); 4-MeO-C₆H₄, C₆H₅(в); 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (г); 4-NO₂-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄ (д); 3-NO₂-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄ (е); 2-Me-C₆H₄, C₆H₄ (ж); C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄ (з); C₆H₅, C₆H₅ (и).

Структура соединений **3** подсказывает, что они могли бы образоваться из исходного циклогексанона **1** в кислой среде. Однако проведенные опыты показали, что при нагревании кетонов **4a-в** в присутствии соляной или *para*-толуолсульфокислоты, по данным ПМР спектроскопии, они подвергаются только дегидратации с образованием этил 2-метил-4-оксо-6-арил-5-(арилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилатов (**5a-в**, схема 2).

Схема 2



R=4-Me-C₆H₄, Ar=p-Cl-C₆H₄ (а); R=Ar=C₆H₅ (б); R=2-MeC₆H₄; Ar=4-NO₂-C₆H₄(в).

Приведенные данные свидетельствуют, что соединение **3**, по всей вероятности, является продуктом дальнейшего превращения оксимо **2**. И действительно, при нагревании оксима **2ж** в присутствии гидрохлорида гидроксиламина он превращается в соединение **3ж**. Отметим, что в данном случае, нам не удалось выяснить, во что превращается амидная часть молекулы оксима **2** в результате экструзии, что не позволяет представить предполагаемую схему образования соединения **3**. Последнее обстоятельство, в свою очередь, затрудняет объяснение отсутствия общности наблюдаемого процесса.

Исследована антибактериальная активность синтезированных оксимо **2 б,ж** методом "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке

20 млн микробных тел на 1 мл среды на грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.flexnezi*; 6858, *E. Coli* 0-55) [5]. Исследования показали, что соединения **2б** и **2ж** активности не проявляют.

Экспериментальная часть

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

Общая методика проведения взаимодействия этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов 1 с гидроксиламин гидрохлоридом. Этанольный раствор эквимольных количеств гидроксиламин гидрохлорида, соединений **1** и пиридина кипятят до полного растворения реакционной смеси (10-40 мин). Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре и на следующий день отфильтровывают, кристаллы промывают сначала водой, затем этанолом, а потом эфиром и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-п-толил-5-(п-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2а). Из 0.95 г (2 ммоль) **1а** и 0.14 г (2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.16 г (2 ммоль) пиридина получено 0.56 г (60%) **2а**, т. пл. 265-266°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460 (N-OH), 3378 (OH), 3300 (NH), 1697 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.93 т (3H, J=7.1, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.31 с (3H, CH_3CON); 1.96 д (1H, J=14.5, CH_2); 2.22 с (3H, CH_3Ar); 3.08 д (1H, J=12.2, CH); 3.48 д (1H, J=14.5, CH_2); 3.58 д (1H, J=12.0, CH); 3.75-3.90 м (2H, OCH_2); 4.05 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 4.22 м (1H, OH); 6.89-6.94 м (2H) и 7.28-7.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.54-7.59 м (2H) и 8.05-8.10 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 9.52 с (1H, NH); 10.72 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20.2 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$); 28.4 (CH_3CON); 37.0 (CH_2); 43.1 (CH); 54.1 (CH); 56.4 (CH); 59.2 (OCH_2); 69.9 (CON); 118.5 (2.CH); 122.3 (2.CH); 128.2 (2.CH); 129.5 (2.CH); 131.0; 136.5; 146.1; 148.8; 152.7; 166.3; 170.8. Найдено, %: С 61.12; Н 5.45; N 8.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.80; N 8.95.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-п-нитрофенил-5-(о-толилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2б). Из 1.25 г (2.6 ммоль) **1б** и 0.19 г (2.6 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.21 г (2.6 ммоль) пиридина получено 0.66 г (51%) **2б**, т. пл. 227-228°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3515 (N-OH), 3390 (OH), 3279 (NH), 1712 (COOC), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 т (3H, J=7.1,

CH₃CH₂O); 1.32 с (3H, CH₃CON); 1.82 с (3H, CH₃-Ar); 1.96 уш. д (1H, J=14.5, CH₂); 3.05 д (1H, J=12.2, CH); 3.50 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.71 уш. д (1H, J=12.0, CH); 3.78-3.89 м (2H, OCH₂); 4.03 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 4.25 с (1H, OH); 6.87-7.02 м (3H) и 7.16-7.20 м (1H, C₆H₄Me); 7.55-7.61 м (2H) и 8.08-8.13 м (2H, C₆H₄NO₂); 8.91 уш. (1H, NH); 10.60 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (CH₃CH₂O); 17.3 (CH₃-Ar); 28.4 (CH₃CON); 37.0 (CH₂); 43.4 (CH); 53.4 (CH); 56.6 (CH); 59.2 (OCH₂); 69.9 (CON); 122.3 (2.CH); 124.2 (CH); 124.4 (CH); 125.0 (CH); 129.5 (CH); 129.7 (2.CH); 130.9; 136.0; 146.1; 148.9; 152.8; 166.6; 170.9. Найдено, %: С 61.70; Н 6.01; N 8.61. C₂₄H₂₇N₃O₇. Вычислено, %: С 61.40; Н 5.80; N 8.95.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(*n*-метоксифенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2в). Из 0.43 г (1 ммоль) **1в** и 0.07 г (1 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.08 г (1 ммоль) пиридина получено 0.24 г (55 %) **2в**, т. пл. 221°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3450 (N-OH), 3354 (OH), 3222 (NH), 1698 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γ_ц: 0.85 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.29 с (3H, CH₃CON); 1.89 уш. д (1H, J=14.6, CH₂); 2.93 д (1H, J=12.2, CHCOOEt); 3.49 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.51 д (1H, J=12.0, CHCON); 3.69 с (3H, OCH₃); 3.79 к (2H, J=7.1 OCH₂); 3.86 дд (1H, J=12.2, 12.0, CHPh); 4.05 д (1H, J=1.0, OH); 6.64-6.69 м (2H, C₆H₄); 7.07-7.14 м (1H, *n*-Ph-H); 7.16-7.23 м (2H, *m*-Ph-H); 7.25-7.30 м (2H, *o*-Ph-H); 7.31-7.36 м (2H, C₆H₄); 9.39 уш. (1H, NH); 10.66 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃CH₂O); 28.5 (CH₃CON); 36.7 (CH₂); 43.3 (CH); 54.3 (CH₃O); 54.5 (CH); 57.0 (CH); 59.0 (CH₂O); 69.8 (CH₃CON); 112.9 (2.CH); 119.9 (2.CH); 126.1 (*p*-Ph); 127.2 (2.CH); 128.2 (2.CH); 132.5; 140.4; 153.0; 154.5; 166.4; 171.8. Найдено, %: С 65.76; Н 6.62; N 6.64. C₂₄H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*p*-нитрофенил-5-(*n*-метоксифенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2г). Из 0.56 г (1.2 ммоль) **1г** и 0.08 г (1.2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.09 г (1.2 ммоль) пиридина получено 0.33 г (59 %) **2г**, т. пл. 265-266°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3460 (N-OH), 3372 (OH), 3220 (NH), 1698 (COOC), 1672 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γ_ц: 0.93 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.32 с (3H, CH₃CON); 1.96 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.08 д (1H, J=12.2, CH); 3.49 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.56 д (1H, J=12.0, CH); 3.68 с (3H, CH₃O); 3.75-3.90 м (2H, CH₂O); 3.80 м (1H, OH); 4.05 дд (1H, J=12.2, 12.0 CH-Ar); 6.63-6.69 м (2H) и 7.32-7.37 м (2H, C₆H₄OMe); 7.54-7.59 м (2H) и 8.05-8.10 м (2H, C₆H₄NO₂); 9.48 с (1H, NH); 10.72 уш. (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (CH₃CH₂O); 28.4 (CH₃CON); 37.0 (CH₂); 43.1 (CH); 54.0 (CH); 54.5 (CH₃O); 56.4 (CH); 59.2 (CH₂O); 69.9 (CON); 112.9 (2.CH); 119.8 (2.CH); 122.3 (2.CH); 129.5 (2.CH); 132.3;

146.1; 148.8; 152.6; 154.6; 166.0; 170.9. Найдено, %: С 59.66; Н 5.32; N 8.39. $C_{24}H_{27}N_3O_8$. Вычислено, %: С 59.37; Н 5.61; N 8.66.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*p*-нитрофенил-5-(*p*-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2д). Из 0.77 г (1.5 ммоль) **1д** и 0.1 г (1.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.12 г (1.5 ммоль) пиридина получено 0.37 г (47%) **2д**, т. пл. 251-255°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (N-OH), 3384 (OH), 2350 (NH), 1693 (COOC), 1620 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.94 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.32 с (3H, CH_3CON); 1.99 д (1H, J=14.4, CH_2); 3.14 д (1H, J=12.1, CH); 3.51 д (1H, J=14.4, CH_2); 3.68 д (1H, J=12.0, CH); 3.75-3.91 м (2H, OCH_2); 4.08 дд (1H, J=12.1, 12.0, CH-Ar); 4.27 м (1H, OH); 7.55-7.60 м (2H); 7.68-7.73 м (2H); 8.01-8.06 м (2H) и 8.06-8.11 м (2H, $2.C_6H_4$); 10.31 уш. (1H, NH); 10.79 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3CH_2O); 28.3 (CH_3CON); 37.1 (CH_2); 43.1 (CH); 54.4 (CH); 56.4 (CH); 59.3 (OCH_2); 70.0 (CON); 118.1 (2.CH); 122.5 (2.CH); 124.0 (2.CH); 129.5 (2.CH); 141.8; 144.9; 146.2; 148.5; 152.8; 167.8; 170.8. Найдено, %: С 55.48; Н 5.00; N 11.54. $C_{23}H_{24}N_4O_9$. Вычислено, %: С 55.20; Н 4.83; N 11.20.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*m*-метоксибензил-5-(*m*-нитрофенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2е). Из 0.21 г (0.5 ммоль) **1е** и 0.03 г (0.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.04 г (0.5 ммоль) пиридина получено 0.09 г (39%) **2е**, т. пл. 234-235°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3471 (N-OH), 3376 (OH), 3213 (NH), 1700 (COOC), 1672 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.91 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.28 с (3H, CH_3CON); 1.87 д (1H, J=14.6, CH_2); 2.26 с (3H, CH_3-Ar); 2.88 д (1H, J=12.2, CH); 3.48 д (1H, J=14.6, CH_2); 3.49 д (1H, J=12.0, CH); 3.71 с (3H, OCH_3); 3.86 дд (1H, J=12.2, 12.0, CH-Ar); 3.82 к (2H, J=7.1, OCH_2); 4.00 ш. (1H, OH); 6.69 уш. д (1H, J=7.5, C_6H_4Me); 6.70-6.75 м (2H, C_6H_4OMe); 7.00 дд (1H, J=8.1, 7.5, C_6H_4Me); 7.15-7.20 м (2H, C_6H_4OMe); 7.24 уш. д (1H, J=8.1, C_6H_4Me); 7.32 уш. (1H, C_6H_4Me); 9.43 уш. (1H, NH); 10.63 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (CH_3CH_2O); 21.0 (CH_3-Ar); 28.5 (CH_3CON); 36.7 (CH_2); 42.4 (CH); 54.2 (CH); 54.7 (OCH_3); 57.3 (CH); 59.0 (OCH_2); 69.8 (CON); 112.7 (2.CH); 115.7 (CH); 119.0 (CH); 122.6 (CH); 127.6 (CH); 129.0 (2.CH); 132.1; 136.9; 139.2; 153.1; 157.6; 167.0; 171.9. Найдено, %: С 65.85; Н 6.42; N 6.40. $C_{25}H_{30}N_2O_6$. Вычислено, %: С 66.06; Н 6.65; N 6.16.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(*o*-толилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2ж). Из 1.72 г (4.2 ммоль) **1ж** и 0.29 г (4.2 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.33 г (4.2 ммоль) пиридина получено 0.68 г (38%) **2ж**, т. пл. 225-226°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3488 (N-OH), 3398 (OH), 3300 (NH), 1698 (COOC), 1676 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 0.85 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.29 с (3H, CH_3CON); 1.80 с (3H, CH_3-Ar); 1.89 уш. д (1H, J=14.6, CH_2);

2.91 д (1H, J=12.0, CH); 3.50 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.65 д (1H, J=12.0, CH); 3.79 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.83 т (1H, J=12.0, CH-Ph); 4.05 д (1H, J=1.2, OH); 6.87-7.01 м (3H) и 7.10-7.31 м (6H, Ar); 8.83 уш. (1H, NH); 10.54 с (1H, N-OH): Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃CH₂O); 17.3 (CH₃-Ar); 28.5 (CH₃CON); 36.6 (CH₂); 43.6 (CH); 53.7 (CH); 57.1 (CH); 59.0 (OCH₂); 69.8 (CON); 124.0 (CH); 124.5 (CH); 124.9 (CH); 126.1 (CH); 127.2 (2.CH); 128.4 (2.CH); 129.4 (CH); 131.2; 136.2; 140.3; 153.1; 166.9; 171.9. Найдено, %: С 67.62; Н 6.25; N 6.41. C₂₄H₂₈N₂O₅. Вычислено, %: С 67.91; Н 6.65; N 6.60.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-фенил-5-(*о*-толилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1ж) с гидрохлоридом гидроксилamina (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 0.37 г (0.9 ммоль) 1ж, 0.06 г (0.9 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.07 г (0.9 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После охлаждения добавляют воду и оставляют при комнатной температуре. Через 1 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, а затем этанолом. После сушки получают 0.08 г (17%) оксима 2ж, т. пл. 226-227°C. Из фильтрата удаляют растворители, к остатку добавляют эфир и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, после сушки получают 0.06 г (24%) этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксилата (3ж), т. пл. 161-162°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3374 (ОН), 3096 (NH), 1731 (COOC), 1711 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.31 с (3H, CH₃); 2.52 д (1H, J=17.0, CH₂); 2.57 д (1H, J=10.5, CH); 2.70 дд (1H, J=17.0, 1.8, CH₂); 3.96 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.97 уш. д (1H, J=10.5, CHPh); 4.40 уш. с (1H, OH); 7.09-7.31 м (5H, C₆H₅); 11.58 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6 (CH₃CH₂O); 27.6 (CH₃CO); 36.0 (CH₂); 38.0 (CHCO₂Et); 58.6 (CHPh); 59.2 (OCH₂); 69.3 (CH₃CON); 126.0 (*p*-Ph); 127.5 и 127.7 (*о*, Me-Ph); 140.1 (C ipso); 162.7 (NC=O); 171.5 (OC=O). Найдено, %: С 64.62; Н 6.65; N 5.36. C₁₅H₁₉NO₄. Вычислено, %: С 64.97; Н 6.91; N 5.05.

Взаимодействие оксима 2ж с гидроксиламин гидрохлоридом. Смесь 0.63 г (1.5 ммоль) оксима 2ж, 0.1 г (1.5 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.12 г (1.5 ммоль) пиридина в этаноле кипятят 4 ч. После чего удаляют основную часть растворителя, остаток охлаждают, добавляют эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0.17 г (41 %) соединения, которое, по данным ЯМР спектра, соответствует 3ж, т. пл. 162-164°C.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-*п*-хлорфенил-5-(*о*-фенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2з). Из 0.34 г (0.8 ммоль) 1з и 0.06 г (0.8 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.06 г (0.8 ммоль) пиридина получено 0.18 г (50 %) 2з, т. пл. 229-230°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3488 (N-OH), 3363 (ОН), 3203 (NH), 1701 (COOC), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0.92 т (3H, J=7.1,

CH₃CH₂O); 1.29 с (3H, CH₃CON); 1.90 уш. д (1H, J=14.5, CH₂); 2.95 д (1H, J=12.2, CHCO₂Et); 3.48 д (1H, J=14.5, CH₂); 3.52 д (1H, J=12.2, CHCON); 3.83 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.88 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.09 ш. с (1H, OH); 6.88 тт (1H, J=7.4, 1.1, 4-CHPh); 7.10-7.16 м (2H, 3,3'-CHPh); 7.17-7.22 м (2H) и 7.26-7.31 м (2H, C₆H₄Cl); 7.44-7.48 м (2H, 2,2'-CH₂Ph); 9.56 с (1H, NH); 10.68 с (1H, NOH). Найдено, %: С 62.38; Н 5.51; Cl 7.62; N 6.61. C₂₃H₂₅ClN₂O₅. Вычислено, %: С 62.09; Н 5.66; Cl 7.97; N 6.30.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-п-хлорфенил-5-(фенилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1з) с гидроксиламин гидрохлоридом (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 0.35 г (0.8 ммоль) 1з, 0.06 г (0.8 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида и 0.06 г (0.8 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После охлаждения добавляют воду и оставляют при комнатной температуре. Через 1 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, а потом этанолом. После высушивания получают 0.07 г (20%) оксима 2з, т. пл. 228-229°C. Из фильтрата удаляют растворители, к остатку добавляют эфир и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, после высушивания получают 0.09 г (36%) этил 2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксопиперидин-3-карбоксилата (3з), т. пл. 143°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3370 (NH), 3110 (OH), 1730 (COOC), 1705 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.08 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.31 с (3H, CH₃CON); 2.50 уш. д (1H, J=17.0, CH₂); 2.57 д (1H, J=10.7, CHCOO); 2.72 дд (1H, J=17.0, 1.8, CH₂); 3.99 д (1H, J=10.7, CH-Ar); 3.90-4.06 м (2H, OCH₂); 4.50 уш. с (1H, OH); 7.10-7.15 м (2H, C₆H₄); 7.20-7.25 м (2H, C₆H₄); 11.67 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.7 (CH₃CH₂O); 27.6 (CH₃); 36.1 (CH₂); 37.3 (CH); 58.3 (CH-Ar); 59.3 (OCH₂); 69.3 (CONH); 127.5 (2.CH); 129.4 (2.CH); 131.3; 138.9; 162.7 (CO); 171.1 (CO). Найдено, %: С 57.51; Н 5.52; Cl 11.02; N 4.71. C₁₅H₁₈ClNO₄. Вычислено, %: С 57.79; Н 5.82; Cl 11.37; N 4.49.

Этил 2-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-метил-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилат (2и). Из 0.51 г (1.3 ммоль) 1и и 0.09 г (1.3 ммоль) гидроксиламин гидрохлорида в присутствии 0.1 г (1.3 ммоль) пиридина получено 0.14 г (26.4 %) 2и, т. пл. 226-227°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3471 (N-OH), 3367 (OH), 3275 (NH), 1698 (COOC), 1682 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.86 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.30 с (3H, CH₃); 1.91 д (1H, J=14.6, CH₂); 2.94 д (1H, J=12.2, CHCOO); 3.50 д (1H, J=14.6, CH₂); 3.57 д (1H, J=12.0, CHCON); 3.79 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.88 дд (1H, J=12.2, 12.0, CHPh); 4.05 ш. (1H, OH); 6.88 т (1H, J=7.3, C₆H₅); 7.08-7.30 м (7H, C₆H₅); 7.43-7.48 м (2H, C₆H₅) 9.55 с (1H, N-H); 10.67 с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4 (CH₃CH₂); 28.5 (CH₃); 36.7 (CH₂); 43.3 (CH); 54.4 (CH); 57.1 (CH); 59.1 (OCH₂); 69.9 (CH₃CO); 118.5 (2.CH); 122.0 (CH); 126.1 (CH); 127.3 (2.CH); 127.8 (2.CH); 128.2

(2.CH); 139.3; 140.4; 153.1; 167.0; 171.8. Найдено, %: С 67.01; Н 6.11; N 6.50. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

Взаимодействие 2-гидрокси-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (1и) с гидросиламин гидрохлоридом (продолжительность реакции 2 ч). Смесь 2.16 г (5.5 ммоль) **1и**, 0.38 г (5.5 ммоль) гидросиламин гидрохлорида и 0.43 г (5.5 ммоль) пиридина кипятят в этаноле 2 ч. После чего удаляют основную часть этанола, остаток охлаждают, к нему добавляют эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 0.59 г (39 %) **3ж**, т. пл. 161-162°C.

Взаимодействие 2-гидрокси-2-метил-6-п-хлорфенил-5-(п-толилкарбамоил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4а) с соляной кислотой. Смесь 0.2 г (0.45 ммоль) **4а** и 0.1 мл (29%) соляной кислоты в этаноле кипятят 2 ч, затем удаляют основную часть этанола, к остатку добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, несколько раз промывают водой и после сушки получают 0.17 г (90%) этил 2-метил-6-(п-хлорфенил)-4-оксо-5-(п-толилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилата (**5а**), т. пл. 231-232°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (NH), 1731 (COOC), 1675 (CO), 1655 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.06 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 1.99 дд (3H, J=1.3, 1.0, $=CCH_3$); 2.25 с (3H, CH_3-Ph); 3.78 д (1H, J=13.0, $CHCON$); 3.80 ддк (1H, J=11.0, 2.4, 1.0, $CHCOO$); 3.94 дд (1H, J=13.0, 11.0, $CH-Ar$); 3.99 к (2H, J=7.1, OCH_2); 6.03 дк (1H, J=2.4, 1.3, $=CH$); 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4); 7.20-7.33 м (6H, C_6H_4); 9.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 20.2 (CH_3); 21.2 (CH_3); 45.2 ($CH-Ar$); 53.3 ($CHCOO$); 58.6 ($CHCON$); 60.1 (OCH_2); 119.1 (2.CH); 126.9 ($=CH$); 127.7 (2.CH); 128.3 (2.CH); 129.4 (2.CH); 131.6; 132.0; 135.8; 137.5; 155.7; 165.1; 169.9; 192.4. Найдено, %: С 67.34; Н 5.29; Cl 7.92; N 3.69. $C_{24}H_{24}ClNO_4$. Вычислено, %: С 67.68; Н 5.68; Cl 8.82; N 3.29.

Этил 2-метил-4-оксо-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилат (5б). Аналогичным образом из 0.26 г (0.7 ммоль) соединения **4б** в присутствии 0.1 мл (29%) соляной кислоты получают 0.23 г (92%) **5б**, т. пл. 224-225°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3314 (NH), 1729 (COOC), 1676 (CO), 1658 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.01 т (3H, J=7.1, CH_3CH_2O); 2.00 т (3H, J=1.3, $=CCH_3$); 3.78 ддк (1H, J=11.0, 2.5, 1.3, CH); 3.84 д (1H, J=12.8, CH); 3.96 к (2H, J=7.1, OCH_2); 3.97 дд (1H, J=12.8, 11.0, $CHPh$); 6.04 дк (1H, J=2.5, 1.3, $=CH$); 6.90-6.95 м (1H); 7.12-7.19 м (3H); 7.21-7.32 м (4H) и 7.35-7.40 м (2H, 2. C_6H_5); 9.64 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (CH_3CH_2); 21.2 (CH_3); 45.9 (CH); 53.6 (CH); 58.8 (CH); 59.9 (OCH_2); 119.0 (2.CH); 122.5 (CH); 126.7; 126.9 (CH); 127.6 (2.CH); 127.7 (2.CH); 127.8 (2.CH); 138.4; 138.7; 155.9; 165.5; 170.0; 192.7. Найдено, %: С 74.38; Н 6.37; N 3.52. $C_{23}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: С 73.19; Н 6.14; N 3.71.

Взаимодействие 2-гидрокси-2-метил-6-(4-нитрофенил)-5-(о-толилкарбамоил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4в) с *n*-толуолсульфокислотой. Смесь 0.13 г (0.28 ммоль) 4в и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты в этаноле кипятят 2 ч, затем удаляют основную часть этанола, к остатку добавляют воду. Осевшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и после сушки получают 0.3 г (83%) этил 2-метил-6-(4-нитрофенил)-4-оксо-5-(*o*-толилкарбамоил)циклогекс-2-енкарбоксилата (5в), т. пл. 219-220°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3215 (NH), 1737 (COOC), 1681 (CO), 1646 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.07 т (3H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.86 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.01 дд (3H, $J=1.4$, 1.0, $=\text{CCH}_3$); 4.00 к (2H, $J=7.1$, OCH_2); 3.92-4.05 м (2H, 2.CH); 4.10 дд (1H, $J=12.9$, 10.5, CH-Ar); 6.08 дк (1H, $J=2.4$, 1.4, $=\text{CH}$); 6.93-7.08 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.60-7.65 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.13-8.18 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 9.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 17.2 (CH_3); 21.2 (CH_3); 45.7 (CH-Ar); 52.8 (CHCOO); 57.6 (CHCON); 60.3(OCH_2); 122.7 (2.CH); 124.8 (CH); 125.0 (CH); 125.1 (CH); 127.0 (CH); 129.4 (2.CH); 129.5 (2.CH); 131.6; 135.4; 146.6; 155.5; 165.3; 169.7; 192.0. Найдено, %: C 62.28; H 5.21; N 6.30. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.04; H 5.54; N 6.42.

ՓՈՒՆԿՅՈՒՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՅԻՎԱՆՏԵՔՍԱՆՈՆՆԵՐԻ ԱՌԱՆՁՆԱՏԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՕՔՍԻՄԱՅՄԱՆ ՌԵԱԿՅԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՆԱՅՈՅՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱԿ Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ էթիլ 6-արիլ-5-(արիլկարբամոնիլ)-2-հիդրօքսի-2-մեթիլ-4-օքսոցիկլոհեքսանկարբօքսիլատների փոխազդեցությամբ հիդրօքսիլամինի հիդրօքսիլորիդի հետ պիրիդինի ներկայությամբ, էթանոլում և եռման պայմաններում, բացի սպասվելիք համապատասխան օքսիմներից, որոշ դեպքերում ստացվում են նաև էթիլ 4-հիդրօքսի-4-մեթիլ-6-օքսո-2-արիլպիպերիդին-3-կարբօքսիլատներ: Առանձին փորձով հաստատվել է, որ վերջիններս չեն գոյանում ելային ցիկլոհեքսաններից, այլ հանդիսանում են համապատասխան օքսիմների և հիդրօքսիլամինի հիդրօքսիլորիդի հետագա փոխազդեցության արդյունք:

FEATURES OF OXIMATION REACTIONS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED CYCLOHEXANONES

A. A. SARGSYAN, S. S. HAYOTSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN, A. E. BADASYAN,
H. A. PANOSYAN, K. A. AVAGYAN, S. G. KONKOVA and M. S. SARGSYAN

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

It was established that the interaction of ethyl 6-aryl-5-(arylcarbamoyl)-2-hydroxy-2-methyl-4-oxocyclohexanecarboxylates with hydroxylamine hydrochloride in the presence of pyridine at boiling in ethanol, besides the expected corresponding oximes (38-60%) in some cases resulted in the formation of compounds, which did not contain an amide fragment in their structure. According to the NMR (^1H , ^{13}C) and IR spectroscopy, they turned out to be ethyl 4-hydroxy-4-methyl-6-oxo-2-arylpiperidine-3-carboxylates (24-41%). Separate experiments have shown that when the initial cyclohexanes are heated in the presence of hydrochloric or p-toluenesulfonic acids, they are only dehydrated to form ethyl 2-methyl-4-oxo-6-aryl-5-(arylcarbamoyl)cyclohex-2-enecarboxylates. This means, that the latter are the products of further conversion (extrusion) of mentioned oximes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Shevelev S.A., Vatsadze J.A., Dutov M.D. // *Mendeleev Commun.*, 2002, 196.
- [2] Никитина П.А., Перевалов В.П. // *ХГС*, 2017, т. 53, с. 123.
- [3] Tseng C.H., Chen Y.L., Yang S.H., Peng S.J., Cheng C.M., Lim S.R., Tzeng C.C. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, v. 18, p. 5172.
- [4] Айюцян 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.
- [5] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.

**О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ РЕАКЦИЙ ЗАМЕЩЕНИЯ
И ЭТЕРИФИКАЦИИ α -ГИДРОКСИКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**Н. Г. ОБОСЯН^{а,б}, О. А. ГАРИБЯН^а, Г. М. МАКАРЯН^а,
Л. К. АКОПЯН^{а,б} и А. Б. САРГСЯН^а**

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^б Армянский государственный педагогический университет им. Х.Абовяна

Армения, 0010, Ереван, пр. Тиграна Меца, 17

E-mail: ninahobosyan@mail.ru

Поступило 18 VI 2019

Показано, что реакция сложных эфиров α -гидроксикислот с 3-бромпроп-1-еном в присутствии оксида серебра (I), наряду с ожидаемым О-аллилированием, сопровождается частичной перезэтерификацией. В случае этилманделата происходит также С-аллилирование, приводящее к полифункциональным соединениям с четвертичным атомом углерода в α -положении. Расширены пределы приложимости реакций взаимодействия S-молочной кислоты с изомасляным альдегидом с образованием диоксоланонов и их производных.

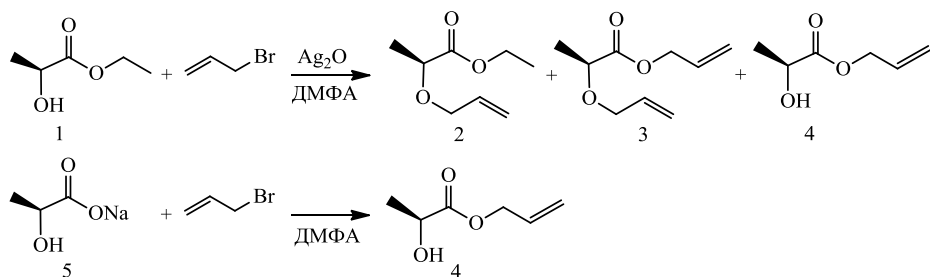
Библ.ссылки 14.

Одной из главных задач современного органического синтеза является получение соединений с высокой оптической чистотой из доступных реагентов. Таковыми, например, являются хиральные α -гидроксикислоты, представляющие собой исходный материал для широкого спектра энантиоселективных превращений [1]. Хиральные центры этих простых соединений можно использовать для контроля за введением дополнительных стереогенных центров и планирования синтеза природных низкомолекулярных биорегуляторов [2-7].

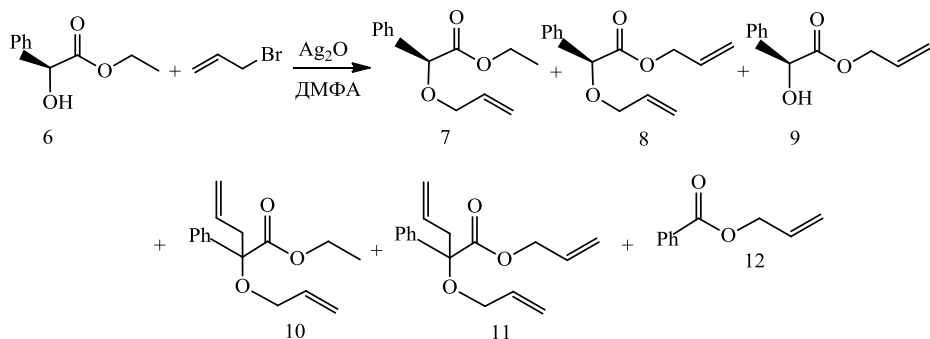
В продолжение работ в этой области нами была поставлена цель разработать методы синтеза О-аллилированных производных молочной и миндальной кислот. Одним из наиболее используемых методов синтеза сложных эфиров является реакция алкоголятов сложных эфиров α -оксикислот с алкилгалогенидами. Для получения алкоксидов в качестве

основания обычно используются щелочные металлы, амид или гидрид натрия. Алкоксиды являются сильными основаниями, поэтому с образованием эфиров часто конкурирует вызываемая щелочью рацемизация [8]. Во избежание жестких щелочных условий О-алкилирования в ряде работ использовался оксид серебра (I) [8,9]. Однако при попытке применить этот метод для синтеза этил (S)-2-оксипроп-2'-енилпропаноата (**2**) из этил (S)-2-оксипропаноата (**1**) и 1-бром-2-пропена мы столкнулись с необычной реакцией переэтерификации. Так, по типичной экспериментальной методике **1** и 3-бромпроп-1-ен в присутствии оксида серебра (I) при комнатной температуре в диметилформамиде (ДМФА) перемешивали 20 ч. Наряду с ожидаемым продуктом — этил (S)-2-оксипроп-2'-енилпропаноатом (**2**), обнаружили проп-2'-енил (S)-2-оксипроп-2'-енилпропаноат (**3**) в соотношении 2:1 (по ГЖХ).

Диагностическим сигналом в ЯМР ^1H для соединения **3** является дублет при 4.63 м.д., относящийся к аллильным протонам сложноэфирной группы. Аллильные протоны при другом атоме кислорода в продуктах **2** и **3** проявляются при 3.94 и 4.12 м.д. в виде дублет дублет триплетов. В реакционной смеси в количестве 10% по ГЖХ обнаружен также проп-2'-енил (S)-2-оксипропаноат (**4**), который идентифицирован как известный образец, получаемый из натриевой соли (S)-2-оксипропановой кислоты (**5**) и 3-бромпроп-1-ена в ДМФА.



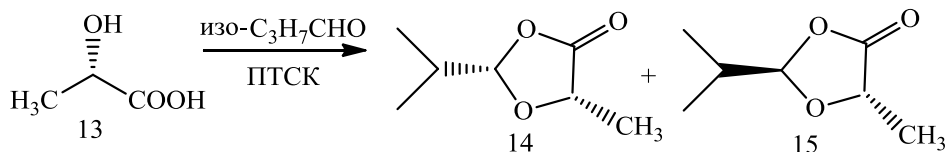
Картина еще более осложняется при замене **1** на этил (S)-2-фенил-2-оксиэтанوات (**6**). Кроме этил (S)-2-фенил-2-проп-2'-еноксизэтаната (**7**), проп-2'-енил (S)-2-фенил-2-проп-2'-еноксизэтаната (**8**) и проп-2'-енил (S)-2-фенил-2-оксиэтаната (**9**), являющихся аналогами соединений **2-4**, идентифицированы также этил 2-фенил-2-проп-2'-енокси-4-пентеноат (**10**), проп-2'-енил 2-фенил-2-проп-2'-енокси-4-пентеноат (**11**) и проп-2'-енилбензоат (**12**) в соотношении 7:8:9:10:11:12 81:6:3:6:1:3 (по ГЖХ). Несмотря на то, что реакция протекает с эквимольным количеством субстрата и реагента, для достижения полной конверсии использовали двойной избыток 3-бромпроп-1-ена и оксида серебра (I).



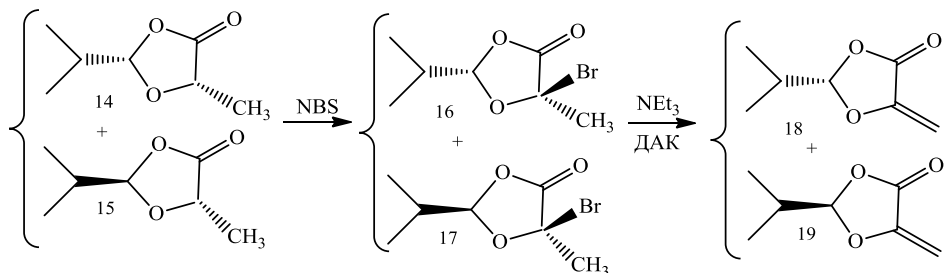
Образование продуктов C-аллилирования может быть предположительно объяснено на основе принципа ЖМКО [10,11]. По всей вероятности, оксид серебра (I), выступая в роли основания, координируется с α -водородом, генерируя на C2-углероде частичный отрицательный заряд. Фенильная группа, в отличие от метильной (в случае производных молочной кислоты), дополнительно делокализирует заряд, понижая электронную плотность на C2-углеродном атоме, делая, тем самым, енолят-ион более мягким основанием Льюиса. С другой стороны, ион серебра (I) образует с 3-бромпроп-1-еном π -комплекс (мягкую кислоту Льюиса), который затем эффективно алкилирует енолят-ион. Следует отметить, что в случае алкилгалогенидов, являющихся более жесткими кислотами Льюиса, C-алкилирование енолят-аниона не наблюдается [12]. Обнаружение минорных количеств **12** можно объяснить вторичным окислением и декарбоксилированием соединений **7** или **8** под действием оксида серебра (I).

О-аллилированные продукты могут быть использованы в радикальных реакциях, инициируемых соединениями марганца (III) [13], а разработанная методика C-аллилирования позволяет синтезировать труднодоступные полифункциональные соединения с четвертичным атомом углерода.

Другим направлением данной работы было расширение пределов приложимости реакций с участием S-молочной кислоты с образованием соединений с двумя хиральными центрами. Так, исследовано взаимодействие S-молочной кислоты (**13**) с изомасляным альдегидом в условиях кислотного катализа *пара*-толуолсульфокислотой (ПТСК). Перегонкой реакционной смеси была получена смесь 2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов **14** (2*S*, 5*S*) и **15** (2*R*, 5*S*) в соотношении 2.5:1 по ЯМР ¹H. Следует отметить, что при препаративном хроматографировании сырой реакционной смеси (без перегонки) на оксиде алюминия марки L 5/40 наблюдается изменение соотношения диастереомерных диоксоланонов (1:1), по-видимому, вследствие влияния природы сорбента.



Смесь **14** и **15** бромировали *N*-бромсукцинимидом (NBS) в кипящем CCl₄ и получили смесь 5-бром-2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов **16** (2*R*, 5*R*) и **17** (2*S*, 5*R*), которую дегидрогалогенировали кипячением в бензольном растворе триэтиламина с добавлением каталитических количеств динитрила азо-*бис*-изомасляной кислоты (ДАК). После препаративного хроматографирования выделяли смесь (*S*) и (*R*)-2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов **18** и **19**.



Как смесь **18** и **19**, так и отдельные ее составляющие при индивидуальном получении являются перспективными потенциальными диенофилами и могут быть использованы в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе и фронталина — агрегационного феромона жуков-короедов, таких, как *Dendroctonus brevicomis* и *D. Frontalis* [14].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометре “Mercury-300” (Varian, 300 МГц), ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20”. ГЖХ анализ осуществлен на приборе “Chrom-5” с пламенно-ионизационным детектором; стеклянная капиллярная колонка 25 м × 0.2 мм с SE-30; газ-носитель — азот; скорость газа — 30 мл/мин. Для колоночной хроматографии применен силикагель марки L 40/100. ТСХ осуществлена на пластинах “Silufol UV-254”, обнаружение — УФ-облучением, парами йода и раствором КМпО₄. Препаративное хроматографирование осуществлено на оксиде алюминия марки L 5/40 и силикагеле марки L 5/40 для хроматографии. Использованы оптически активные коммерческие сложные эфиры молочной и миндальной кислот, а также (*S*)-молочная кислота, производимые компанией Aldrich.

Аллилирование этил (*S*)-2-оксипропаноата (1). К раствору 7.85 г (0.075 моля) **1** и 18.15 г (0.15 моля) 3-бромпроп-1-ена в 150 мл ДМФА в

течение 30 мин добавляли по порциям 34.70 г (0.15 моля) свежеприготовленного оксида серебра. Перемешивали 20 ч при 25°C, добавляли эфир, осадок фильтровали, промывали эфиром. Фильтрат обрабатывали водой, разбавленным раствором HCl, содой и сушили MgSO₄. После удаления эфира выделяли 7.53 г сырого продукта, который очищали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-диэтиловый эфир от 19:1 до 4:1). Выделяли: *I фракция* – 1.44 г проп-2'-енил (S)-2-окси-проп-2'-енилпропаноата (**3**). Выход 19.3%, который включает также количество сложного эфира **3**, содержащегося в смеси **2** и **3**. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1050, 1080, 1180, 1642, 1750. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.36 д (3H, H³, J=7.50); 3.94 ддт (1H, CHOCH₂, J=11.10; 6.05; 1.34); 4.05 м (1H, H²); 4.12 д д т (1H, CHOCH₂, J=11.10; 6.05; 1.34); 4.63 уш.д (2H, COOCH₂, J=6.00); 5.12 д д (1H, CH₂=CH при гидроксиле, J=10.40; 1.34); 5.21 д д (1H, CH₂=CH при карбоксиле, J=10.40; 1.34); 5.27 д д (1H, CH₂=CH при гидроксиле, J=15.80, 1.34); 5.33 д д (1H, CH₂=CH при карбоксиле, J=15.8; 1.34); 5.82-6.03 м (2H, CH₂=CH, при гидроксиле и карбоксиле). *II фракция* – 4.08 г смеси **2** и **3** в соотношении 3:1. Выход 25.8%. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.23 т (3H, CH₃CH₂, J=7.00); 1.29 д (3H, H³, J=7.5); 3.91 м (1H, H²); 3.97 ддт (1H, CHOCH₂, J=11.00; 6.00; 1.30); 4.05 ддт (1H, CHOCH₂, J=11.00; 6.00; 1.30); 4.18 м (2H, COOCH₂); 5.12 дд (1H, CH=CH₂, J=10.1; 1.3); 5.28 дд (1H, CH=CH₂, J=15.8, 1.34); 5.82-5.98 м (1H, CH=CH₂). *III фракция* – 1.87 г проп-2'-енил (S)-2-окси-пропаноата (**4**), спектральные данные которого совпадают с данными, полученными путем встречного синтеза соединения **4**. Выход 19.2%.

Проп-2'-енил (S)-2-оксипропаноат (4). Смесь 5.6 г (0.05 моля) натриевой соли (S)-2-оксипропановой кислоты (**5**) и 6.05 г (0.05 моля) 3-бромпроп-1-ена в 125 мл ДМФА перемешивали при 25°C 4 ч. К реакционной смеси добавляли 50 мл воды и экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки промывали сначала разбавленной HCl, а затем водой, сушили MgSO₄. После удаления эфира остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир - диэтиловый эфир 15:1). Выделяли 2.1 г проп-2'-енил (S)-2-оксипропаноата (**8**). Выход 32.0%, n_D^{20} 1.4369. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1640, 1720, 3600. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.35 д (3H, CH₃, J=7.00); 4.18 с (1H, OH); 4.26 м (1H, H²); 4.61 дд (2H, OCH₂, J =7.00; 1.34); 5.21 дд (1H, CH=CH₂, J=10.40; 1.34); 5.33 дд (1H, CH=CH₂, J=15.80; 1.34); 5.88-6.02 м (1H, CH=CH₂). Найдено, %: C 55.83; H 7.94. C₆H₁₀O₃. Вычислено, %: C 55.37; H 7.74.

Аллилирование этил (S)-2-фенил-2-оксиэтаната (6). Аналогично предыдущему из 23.20 г (0,1 моля) оксида серебра, 9.00 г (0.05 моля) **6** и 12.1г (0.1 моля) 3-бромпроп-1-ена получили 9.5 г сырого продукта. Очищали хроматографированием на колонке, наполненной силикагелем (элюент – гексан-эфир от 50:1 до 4:1). Выделяли: *I фракция* – 0.22 г проп-2'-енил бензоата (**12**). Выход 3.0%. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600, 1648,

1720. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 4.84 дт (2H, OCH_2 , $J=7.00$; 1.30); 5.30 д д (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=10.40$; 1.30); 5.43 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=15.80$; 1.35); 5.98-6.12 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.44 т (2H, Ph, $J=8.00$); 7.57 т (1H, Ph, $J=8.00$); 8.05 д (2H, Ph, $J=7.00$). II фракция – 0.682 г смеси **10** и **11** с соотношением 4:1. В спектре ЯМР ^1H , наряду с сигналами этил 2-фенил-2-проп-2'-енокси-4-пентеноата (**10**), обнаружены также сигналы проп-2'-енил 2-фенил-2-проп-2'-енокси-4-пентеноата (**11**): 4.64 д (2H, COCH_2 , $J=7.00$); 5.2-5.4 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.80-5.90 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Выход **15** 1.0%. III фракция – 0.384 г этил 2-фенил-2-проп-2'-енокси-4-пентеноата (**14**). Выход 11.4%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595, 1638, 1720. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.23 т (3H, CH_3 , $J=7.00$); 3.00 дд (1H, H^3 , $J=10.00$; 1.30); 3.05 дд (1H, H^3 , $J=11.10$; 1.34); 3.86 дд (1H, COCH_2 , $J=10.00$; 1.34); 4.04 дд (1H, COCH_2 , $J=10.00$; 1.34), 4.20 кв (2H, CH_2CH_3 , $J=7.00$); 5.05 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ при гидроксиле, $J=10.20$; 1.34); 5.11 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ при гидроксиле, $J=15.80$; 1.34); 5.18 д д (1H, H^5 , $J=10.2$; 1.34); 5.36 д д (1H, H^5 , $J=15.80$; 1.30); 5.62-5.78 м (1H, H^4); 5.90-6.04 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ при гидроксиле); 7.30-7.39 м (3H, Ph); 7.50 д (2H, Ph, $J=8.00$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.17 (CH_3), 40.34 (C^3), 61.26 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 65.60 (CH_2CH_3), 83.94 (C^2), 116.23, 118.39 (C^5 , $\text{CH}_2=\text{C}$), 126.21, 127.79, 128.15 (C_6H_5), 132.24 (C^4), 134.59 (OCH_2CH), 172.04 (C^1). IV фракция – 6.82 г смеси **7** и **8** в соотношении 92:8. Выходы **7** и **8** равны 57.0 и 4.7%, соответственно. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1642, 1750. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: **7**: 1.23 т (3H, CH_3 , $J=7.00$); 4.06 д (2H, CH_2OCH_2 , $J=7.00$); 4.20 кв (2H, CH_2CH_3 , $J=7.00$); 4.93 с (1H, H^2); 5.22 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=10.20$; 1.34); 5.33 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=15.80$; 1.34); 5.95-6.04 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.32-7.41 м (3H, Ph); 7.48 д (2H, Ph, $J=8.00$). Наряду с вышеупомянутыми сигналами обнаружены также сигналы, относящиеся к проп-2'-енил (S)-2-фенил-2-проп-2'-еноксиэтану (**8**): Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: **8**. 4.64 м (COOCH_2), 5.18-5.40 м ($\text{CH}=\text{CH}_2$) и 5.80 м ($\text{CH}=\text{CH}_2$). V фракция – 0.215 г проп-2'-енил (S)-2-фенил-2-оксиэтану (**9**). Выход 2.2%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595, 1640, 1740, 3500. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 2.00 уш с (1H, OH), 4.64 д (2H, COOCH_2 , $J=6.00$); 5.12 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=10.40$; 1.34); 5.18 с (1H, H^2); 5.25 дд (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=15.80$; 1.34); 5.95-6.05 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.30-7.45 м (5H, Ph).

Получение смеси 2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов 14 и 15. Смешали 7.4 г (0.082 моля) (S)-молочной кислоты (**13**), 13 мл (0.16 моля) изомасляного альдегида, 0.16 г ПТСК, 70 мл бензола и 0.3 мл серной кислоты. Установили аппарат Дина-Старка и кипятили реакционную смесь в течение 3 ч. Смесь промыли водой, нейтрализовали содой, экстрагировали эфиром 3 раза по 30 мл, сушили MgSO_4 , отогнали эфир, перегонкой в вакууме выделяли 8.38 г (71%) смеси диастереоизомеров 2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов **14** (2S,5S) и **15** (2R,5S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.05(S,S) и 1.15(R,S) д (6H, CH_3 ,

$J=7.00$); 1.45(S, S) и 1.56(R, S) д (3H, CH₃, $J=7.00$); 2.05 м (6H, CH); 4.35(S, S) и 4.45(R, S) кв (1H, CH, $J=7.00$); 5.27(S, S) и 5.38(R, S) д (1H, CH, $J=7.00$). Найдено, %: С 58.92; Н 8.01. C₇H₁₂O₃. Вычислено, %: С 58.32; Н 8.39.

Получение смеси 2-изопропил-5-метилен-1,3-диоксолан-4-онов 18 и 19. К 4.75 г (0.033 моля) смеси 2-изопропил-5-метил-1,3-диоксолан-4-онов **14** и **15** добавили 5.88 г (0.033 моля) NBS и 50 мл CCl₄ и кипятили на водяной бане в течение 4 ч. Отогнали растворитель, к смеси бромдиоксоланов **16** и **17** добавляли 0.025 моля триэтиламина, каталитических количеств ДАК, 50 мл бензола и кипятили 3 ч. Отфильтровали соль, промыли бензолом, удалили растворитель. Выделили 2.5 г сырой смеси **18** и **19**, 0.255 г которой делили препаративно (элюэнт – CCl₄-эфир, 5:1), и выделяли 0.175 г (68%) смеси 2-изопропил-5-метилен-1,3-диоксолан-4-онов **18** и **19**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.05 и 1.15д (6H, CH₃, $J=7.00$), 2.15 м (6H, CH); 4.7 и 4.75д (1H, =CH, $J=1.8$); 5.14 и 5.16д (1H, =CH, $J=1.8$); 5.6 д (1H, CH, $J=7.0$). Найдено, %: С 57.94; Н 6.99; I 70.24. C₇H₁₀O₃. Вычислено, %: С 57.14; Н 7.09.

α-ՆԻՐՕՔՍԻԹՈՒՆԵՐԻ ՈՒ ԴՐԱՆՑ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՏԵՂԱԿԱՄԱՆ ԵՎ ԷՍԹԵՐԱՅՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱՏԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

**Ն. Գ. ՀՈԲՈՍՅԱՆ, Ն. Ա. ԴԱՐԻԲՅԱՆ, Գ. Մ. ՄԱԿԱՐՅԱՆ,
Լ. Կ. ՆԱԿՈԲՅԱՆ և Ն. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ**

Ցույց է տրվել, որ α-օքսիթթուների էսթերների փոխազդեցությունը 3-բրոմոպրոպ-1-ենի հետ արծաթի (I) օքսիդի ներկայությամբ, սպասվող O-ալիլացմանը զուգընթաց, ուղեկցվում է մասնակի վերաէսթերացմամբ: Նշաթիվի էթիլէսթերի դեպքում տեղի է ունենում նաև C-ալիլացում՝ հանգեցնելով α-դիրքում չորրորդային ածխածնի ատոմով բազմաֆանկյունալ միացությունների առաջացմանը: Դիօքսլանոնների և դրանց ածանցյալների ստացմամբ ընդլայնվել են (S)-կաթնաթթվի և իզոկարապալեհհիդրի փոխազդեցության հնարավորությունները:

ON SOME FEATURES OF THE SUBSTITUTION AND ESTERIFICATION REACTIONS OF α-HYDROXY ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

**N. G. HOBOSYAN^{a,b}, H. A. GHARIBYAN^a, G. M. MAKARYAN^a,
L. K. HAKOBYAN^{a,b} and H. B. SARGSYAN^a**

^a The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

^b Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University
17, Tigran Mets Str., Yerevan, 0010, Armenia
E-mail: ninahobosyan@mail.ru

It has been shown that the reaction of α-hydroxy acid esters with 3-bromoprop-1-ene in the presence of silver (I) oxide, along with the expected O-allylation, is accompanied by partial trans-esterification. When treated with l-bromo-2-propene, ethyl (S)-lactate affords ethyl 2-oxyprop-2'-enylpropionate, a target molecule, along with

partial trans-esterification products, prop-2'-enyl-2-oxyprop-2'-enylpropionate and prop-2'-enyl-2-oxypropionate. In the case of mandelic ester, the new reaction pathway, C-allylation upon α -carbon atom, has been discovered. Thus, silver (I) oxide mediated process gives products 7:8:9:10:11:12 in a ratio of 81:6:3:6:1:3 (by GLC). The products are isolated by means of column chromatography and are fully characterized (^1H , ^{13}C NMR, IR), O-allylated products will serve as a starting material in manganese(III)-mediated radical reactions, while C-allylation process provides an entry to polyfunctional compounds with quaternary carbon atom, otherwise hardly accessible. The interaction of (S)-lactic acid with isobutyraldehyde under conditions of acid catalysis with PTSA was studied. A mixture of 2-isopropyl-5-methyl-1,3-dioxolan-4-ones **14** and **15** in a ratio of 2.5:1 was obtained according to the ^1H NMR. A mixture of **14** and **15** was brominated with NBS in boiling CCl_4 to obtain a mixture of bromodioxolanones **16** and **17**, which was dehydrohalogenated by boiling in a benzene solution of triethylamine with the addition of catalytic amounts of DAA. After preparative chromatography, a mixture of (S)- and (R)-2-isopropyl-5-methylene-1,3-dioxolan-4-ones **18** and **19** was isolated. Compounds **18** and **19** are promising potential dienophiles and can be used in the synthesis of low-molecular-weight bioregulators.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Coppola G.M., Schuster H.F. α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses.* Weinheim: Wiley-VCH; 1997, 494 p.
- [2] *Yoshida M., Terumine T., Masaki E., Hara Sh.* // J. Org. Chem., 2013, v.78, p.10853.
- [3] *Steward K.M., Corbett M.T., Goodman C.G., Johnson J.S.* // J. Am. Chem. Soc., 2012, v.134, p.20197.
- [4] *Howard B.E., Woerpel K. A.* // Org.Lett., 2007, v.9, p.4651.
- [5] *Winnerski L.L., Yanping Xu.* // J. Org. Chem., 2004, v.69, p.4948.
- [6] *Heravi M.M., Mohammadkhani L.* // J. Organometal. Chem., 2018, v. 869, p.106.
- [7] *Watanabe K., Andou Y., Shirai Y., Nishida H.* // Chemistry Letters, 2013, v.42, p.159.
- [8] *Takai K., Heathcock C.H.* // J. Org. Chem., 1985, v.50, p.3247.
- [9] *O' Brien R.E., Schaefer H.* // J. Am. Chem. Soc., 1962, v.84, p.1021.
- [10] *Пирсон Р.Дж.* // Успехи химии, 1971, т. 40, с.1259.
- [11] *Tse-Lok Ho.* // Tetrahedron, 1985, v, 41, p.1.
- [12] *Confalone P.N., Ko S.S.* // Tetrahedron Lett., 1984, v. 25, p.947.
- [13] (a) *Melikyan G.G.* // Organic Reactions, 1997,v.49 (3), p.427. (b) *Melikyan G.G.* // Synthesis, 1993, p. 833.
- [14] *Mori K.* // Determination of Structure including Absolute Configuration of Bioactive Natural Products in Comprehensive Natural Products II, 2010, v. 9, p. 147.

**ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРОЛИЗА 1,3-ДИХЛОРБУТ-2-ЕНА
В СИСТЕМЕ N-МЕТИЛМОРФОЛИН N-ОКСИД – ВОДА
В ПРИСУТСТВИИ ГИДРОКСИДА НАТРИЯ**

**А. Г. АСПАТЯН, С. Г. КОНЬКОВА, С. С. АЙОЦЯН, Г. В. ЗАКАРЯН,
А. Дж. МАРКОСЯН, Р. М. АКОПЯН и О. С. АТТАРЯН**

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

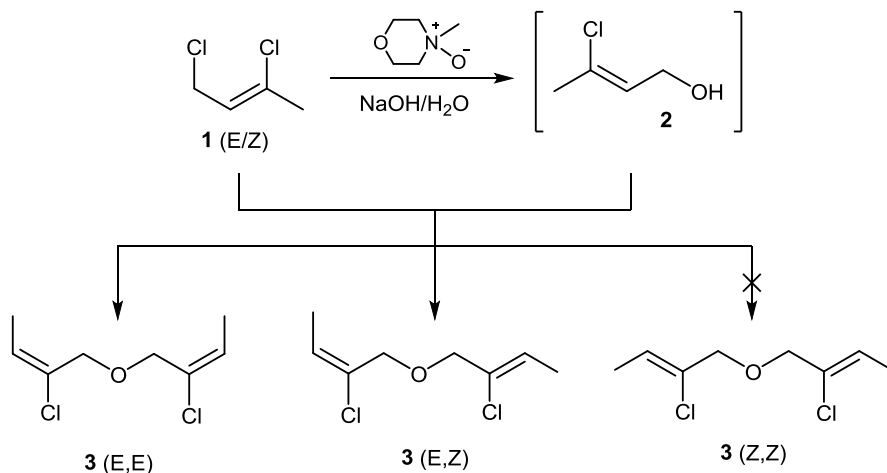
Поступило 29 VII 2019

Показано, что гидролиз 1,3-дихлорбут-2-ена (E/Z) в системе N-метилморфолин N-оксид – вода в присутствии гидроксида натрия не останавливается на процессе гидролиза, а реакция сопровождается с алкилированием *in situ* полученного хлор-2-бутен-2-он-4 с исходным 1,3-дихлорбут-2-еном.

Библ. ссылок 6.

Продолжая исследования реакций алкилирования и дегидрохлорирования органических соединений в системе N-метилморфолин N-оксид – вода (NMO/H₂O) [1-4], мы провели в указанной системе исследование гидролиза (E/Z)-1,3-дихлорбут-2-ена (1,3-ДХБ-2) (**1**). Выбор 1,3-ДХБ-2 был обоснован тем, что он в больших количествах образуется в виде отхода при производстве хлоропренового каучука и есть определенная потребность в изучении областей возможного применения этого вещества как с точки зрения экологии, так и с учетом того, что себестоимость 1,3-ДХБ-2 чрезвычайно низка [5].

Опыты по гидролизу 1,3-ДХБ-2 в системе NMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия показали, что реакция не ограничивается процессом гидролиза. Гидролиз сопровождается алкилированием полученного спирта (**2**) исходным 1,3-ДХБ-2 с образованием труднодоступного дихлорбутенильного эфира (**3**) [6].



В результате реакции образуется смесь геометрических изомеров соединения **3**. Исследования состава смеси проводились методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа.

ИК-спектр соединения **3** характеризуется валентными и внеплоскостными колебаниями двойной связи при 1667 и $815\text{--}890\text{ см}^{-1}$, соответственно. В спектре отмечены также колебания в интервале $1059\text{--}1089\text{ см}^{-1}$, относящиеся к эфирной группе.

По данным спектроскопии ЯМР ^1H , в результате реакции образуется смесь (E,E) и (E,Z) изомеров дихлорбутенильного эфира (**3**) в соотношении 5:1, а данные по образованию 3 (Z,Z) изомера в спектре ЯМР ^1H отсутствуют.

Экспериментальная часть

3-(Хлор-1-[(3-хлорбут-2-ен-1-ил)окси]бут-2-ен (3). К смеси 8 г (0.2 моля) NaOH и 50 мл 50% водного раствора NMO при температуре 50°C по каплям в течение 2 ч добавляют 12.5 г (0.1 моля) 1,3-дихлорбут-2-ена и продолжают перемешивать в течение 3 ч при температуре 50°C . Реакционную смесь экстрагируют хлороформом. После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход 6 г (61%) соединения **3** с т.кип. $55\text{--}57^\circ\text{C}$ (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.4700 . Найдено, %: C 49.35 ; H 6.13 ; O 8.22 . $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 49.25 ; H 6.20 ; O 8.20 . ИК-спектр, ν , см^{-1} : 815 , 980 , 1667 (C=C), $1059\text{--}1084$ (COC). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: (E,E)-изомер: 2.14 к (6H , $=\text{CCH}_3$, $J=1.3$); 4.04 д.к (4H , OCH_2 , $J=5.9$ и 1.3); 5.64 т.к (2H , $=\text{CH}$, $J=5.9$ и 1.3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: (E,E)-изомер: 25.5 ; 95.2 ; 128.1 ; 131.4 . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: (E,Z)-изомер: 2.10 д.к (6H , $=\text{CCH}_3$, $J=1.1$ и 0.7); 3.93 д.к (4H , OCH_2 , $J=7.1$ и 0.7); 5.70 т.к (2H , $=\text{CH}$, $J=7.1$ и 1.1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ ,

м. д.: (E,Z)-изомер: 25.4; 85.2; 127.9; 131.4. Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 195 [M]⁺ (100), 159 [C₈H₁₂ClO] (23).

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Termo Nicoletion Nexus” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц при температуре 300 К в растворе ДМСО-d₆-CCl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Хромато-масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) записан на приборе “GC MS Bruker EM 640 S”. Элементный анализ выполнен на приборе “Eurovector EA 3000”. В исследованиях использован НМО производства фирмы “АРИАК” (Армения).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта 18T-2E151.

**1,3-ԴԻԺԼՈՐԲՈՒՏ-2-ԵՆԻ ՆԻԴՐՈՒԹԻ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ
N-ՄԵԹԻԼՄՈՐՓՈՒՆ N-ՕՔՍԻԴ–ՋՈՒՐ ԿՍՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ՆԱՏՐԻՈՒՄԻ
ՆԻԴՐՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՆ**

**Ա. Ն. ՆԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ, Ս. Ս. ՀԱՅՈՏՅԱՆ, Գ. Վ. ԶԱԿԱՐՅԱՆ,
Ա. Զ. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ռ. Մ. ԱԿՈՓՅԱՆ և Ն. Ս. ԱԹԱՐՅԱՆ**

Ցույց է տրվել, որ 1,3-դիքլորբուտ-2-են (E/Z)-ի հիդրոլիզը N-մեթիլմորֆոլին N-օքսիդ-ջուր համակարգում նատրիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ չի ավարտվում հիդրոլիզով, այլ ուղեկցվում է in situ առաջացած քլոր-2-բուտ-2-ենոլ-4-ի ալկիլացմամբ 1,3-դիքլորբուտ-2-ենով:

**STUDY OF THE REACTION OF HYDROLYSIS
OF 1,3-DICHLOROBUT-2-ENE IN THE N-METHYLMORPHOLINE
N-OXIDE–WATER SYSTEM IN THE PRESENCE OF SODIUM HYDROXIDE**

**A. H. HASRATYAN, S. G. KONKOVA, S. S. HAYOTSYAN, G. V. ZAKARYAN,
A. J. MARKOSYAN, R. M. AKOPYAN and H. S. ATTARYAN**

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

It has been shown that hydrolysis of 1,3-dichlorobut-2-ene (E/Z) in the N-methylmorpholine N-oxide-water system in the presence of sodium hydroxide does not stop during the hydrolysis process, the reaction proceeds accompanied by alkylation of in situ obtained chloro-2-buten-2-one-4 with the initial 1,3-dichlorobut-2-ene.

As a result of the reaction, a mixture of geometric isomers of compound **3** was formed. The composition of the mixture was studied by IR, ¹H, ¹³C NMR, mass spectrometry and elemental analysis.

The IR spectrum of compound **3** is characterized by valence and out-of-plane vibrations of the double bond at 1667 and 815-890 cm⁻¹, respectively. Oscillations in the range of 1059-1089 cm⁻¹, belonging to the ether group, are also noted in the spectrum.

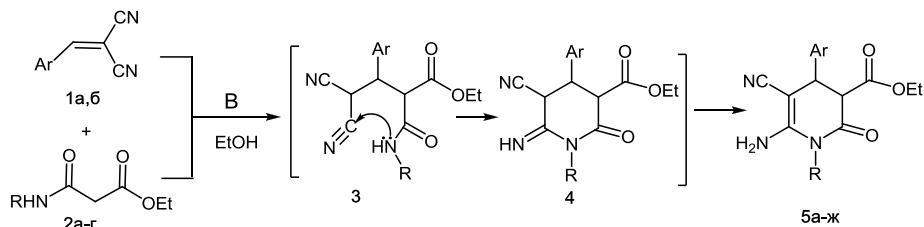
According to ^1H NMR spectroscopy data, the reaction mixture of (E, E) and (E, Z) isomers of dichlorobutenyl ether (**3**) was formed in a ratio of 5:1. Data on the formation of 3 (Z, Z) isomers in the ^1H NMR spectrum were absent.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Закарян Г.Б., Айюцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2015, т. 85, с. 1212. [Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. Russ. J. Gen. Chem., 2015, v. 85, №7, p. 1773.] doi 10.1134/S1070363215070348.
- [2] Закарян Г.Б., Айюцян С.С., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. // ХГС, 2016, т. 52, №4, с. 253. [Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Panosyan H.A., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. Chem. Heterocyclic Compd., 2016, 52, №4, 253.] doi 10.1007/S1059301618702.
- [3] Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Mkrtchyan D.A., Attaryan H.S. / In 5th International conference of Young Scientists, Chemistry Today-2016. "Alternative reaction medium for alkylation of phenols". September, 2016, Tbilisi, Georgia, 84.
- [4] Закарян Г.Б., Айюцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2016, т. 86, с. 337. [Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. Russ. J. Gen. Chem., 2016, v. 86, №2, p. 414.] doi 10.1134/S1070363216020377.
- [5] Бадасян Е.Б., Рахманкова Т.Н. Основы технологии синтеза хлоропренового каучука. М., Мир, 1971, с.53.
- [6] Klebanski A.L., Zjurich L.Q., Dolgopolski I.M. // Chem. Zentralbe, 1935, v. 11, p. 3844.

лоты (2). Исследования показали, что реакция может осуществляться в разных условиях: при комнатной температуре, при нагревании в присутствии триэтиламина или пиперидина, приводя, по данным спектроскопии ЯМР и РСА, к образованию этил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов **5** с выходами 65-80% (схема).

Схема



1a. Ar=C₆H₅; **1b.** Ar=4-ClC₆H₄; **2a.** R=4-CH₃C₆H₄; **2b.** R=CH₂C₆H₅; **2c.** R=4-NO₂-C₆H₄; **2d.** R=3,5-(CH₃)₂C₆H₃;

5a. Ar=C₆H₅, R=4-CH₃C₆H₄; **5b.** Ar=C₆H₅, R=CH₂C₆H₅; **5c.** Ar=4-ClC₆H₄, R=CH₂C₆H₅; **5d.** Ar=4-ClC₆H₄,

R=4-CH₃C₆H₄; **5e.** Ar=4-ClC₆H₄, R=4-NO₂C₆H₄; **5f.** Ar=4-ClC₆H₄, R=3,5-(CH₃)₂C₆H₃; **5g.** Ar=C₆H₅,

R=4-NO₂-C₆H₄. B=Et₃N, (CH₂)₅NH

Как видно из схемы, вследствие внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта **3** образующиеся иминопредельные **4** трансформируются в термодинамически более стабильный таутомер енамина **5**.

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре “Enraf-Nonius CAD-4” (Mo-Kα излучение, графитовый монохроматор, θ/2θ-сканирование). Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с 12.1<θ<13.9. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены из разностных синтезов Фурье и уточнены свободно. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [12].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1920923.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

**Основные кристаллографические характеристики
и экспериментальные данные**

<i>Кристаллографические характеристики</i>	
Соединение	56
Брутто-формула	$C_{22}H_{21}N_3O_3$
Молекулярный вес	375.42
Сингония	<i>Триклинная</i>
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.4910(17), 9.6317(19), 13.732(3)
α, β, γ [град.]	108.75(3), 92.95(3), 111.01(3)
V [Å ³]	974.9(5)
Z	2
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.279
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm ⁻¹]	0.087
F(000)	396
Размер кристалла [мм]	0.24×0.18×0.16
<i>Экспериментальные данные</i>	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	1.6; 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 11; -13 \leq k \leq 12; -19 \leq l \leq 19$
Число измеренных отражений	6020
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 $\sigma(I)$]	2788
<i>Расчетные данные</i>	
Nref, Npar	5665, 337
R, wR2, S	0.0537, 0.1415, 1.00

Структура молекулы соединения **56** представлена на рис. 1. Результаты РСА показали, что в структуре молекулы соединения **56** имеются два фенильных кольца и один цикл дигидропиридина. Оба фенильных кольца имеют почти идеальную планарную конформацию: максимальное отклонение атомов от плоскости колец не превышает 0.0123(3)Å. Дигидропиридиновое кольцо имеет конформацию искаженной «полуванны», отклонения атомов от усредненной плоскости составляют -0.1409(3), -0.0609(3), 0.2854(3), -0.3070(3), 0.1131(3) и 0.1103(3) Å для атомов N1, C2, C3, C4, C5 и C6, соответственно. В молекуле соединения **56** имеются хиральные центры на асимметричных атомах C3 и C4, но в связи с тем, что соединения кристаллизовалась в центросиммет-

ричной пространственной группе P-1, в кристалле имеется рацемическая смесь (3R,4S) и (3S,4R) энантиомеров.

В трехмерной упаковке молекулы соединения **56** образуют зигзагообразную бесконечную цепочку вдоль $[1\ 0\ 0]$ с помощью двойных водородных связей N7-H7A.....O25i и N7i-H7AiO25 (длина донорно-акцепторной связи 2.966(3)Å) и N7-H7B.....N10ii и N7ii-H7BiiN10 (длина донорно-акцепторной связи 2.997(4)Å). При этом молекулы хиральностей (3R,4S) и (3S,4R) чередуются друг за другом (рис. 2). Связь между цепочками в основном описывается вандервальсовскими взаимодействиями.

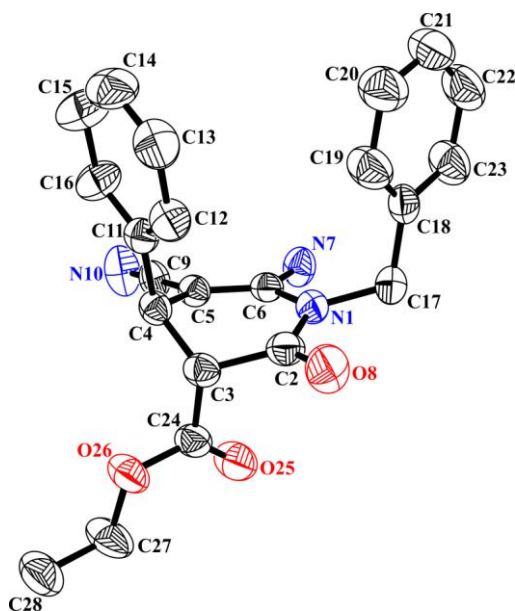


Рис. 1. Строение молекулы **56**, эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены на уровне 50% вероятности.

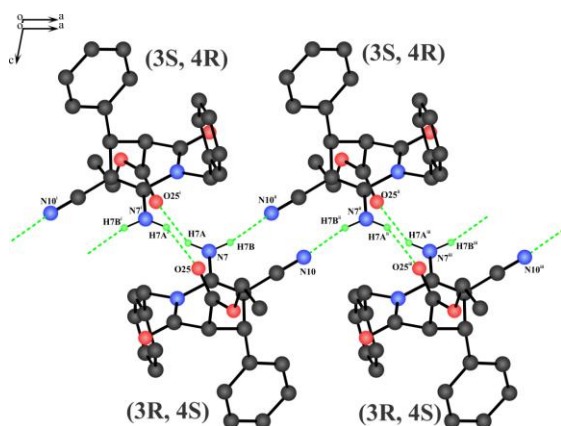


Рис. 2. Цепочка вдоль $[1\ 0\ 0]$ образована с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии (i= -x; 1-y; -z, ii= 1-x; 1-y; -z, iii= 1+x; y; z). Водородные связи показаны пунктирами, а также показаны хиральности молекул.

Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений **5а**, **б**, **в**, **д** методом "диффузии в агаре" при бактериальной наг-

рузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды на грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.flexnezi*; 6858, *E. Coli* 0-55) [13]. Исследования показали, что соединения **5а, б, в, д** проявляют слабую активность.

Таким образом, нами найден новый эффективный метод синтеза ранее не известных этил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов путем взаимодействия арилметил-иденмалононитрила с ариламидоэфирами малоновой кислоты в присутствии триэтиламина или пиперидина.

Экспериментальная часть

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

Общая методика получения этил 6-амино-1,4-диарил-5-циано-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов (5а-ж). Абсолютный этанольный раствор эквимольных количеств соединений **1** и **2** в присутствии каталитического количества триэтиламина или пиперидина оставляют на 3 дня в комнатных условиях в случае триэтиламина или кипятят. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола или ацетонитрила.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-финил-1-*p*-толил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5а). а. Из 0.46 г (3 ммоль) **1а** и 0.66 г (3 ммоль) **2а** в присутствии триэтиламина получают 0.79 г (65%) **5а**, т. пл. 173-174°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3421, 3341 (NH_2), 2186 (CN), 1729, 1699 (COOC), 1636 (CON), 1597 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.28 т (3H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.43 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 3.82 д (1H, $J=5.5$, CH); 4.18 уш.д (1H, $J=5.5$, CH); 4.18-4.28 м (2H, OCH_2); 5.56 уш. (2H, NH_2); 7.06-7.11 м (2H, C_6H_4); 7.25-7.44 м (7H, Ar); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 20.7 (CH_3); 39.8 (CH); 55.6 (CH); 57.5 (CCN); 61.0 (OCH_2); 119.4 (CN); 126.7 (2°CH); 127.0 (CH); 128.4 (2°CH); 128.5 (2°CH); 129.8 (2°CH); 131.6; 138.3; 139.3; 153.7; 164.5; 166.9. Найдено, %: C 70.02; H 5.29; N 11.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

б. Смесь 0.23 г (1.5 ммоль) **1а**, 0.33 г (1.5 ммоль) **2а** в присутствии триэтиламина кипятят в абс.этаноле 12 ч. После обычной обработки реакционной смеси получают 0.38 г (68%), что, по данным ЯМР спектроскопии, соответствует соединению **5а**, т. пл. 173-174°C.

Этил 6-амино-1-бензил-5-циано-2-оксо-4-финил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5б). Из 0.23 г (1.4 ммоль) **1а** и 0.3 г

(1.4 ммоль) **2б** в присутствии триэтиламина получают 0.35 г (68%) **5б**, т. пл. 168°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3439, 3328, 3219 (NH_2), 2186 (CN), 1723, 1696 (COOC), 1661 (CON), 1586 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.25 т (3H, J=7.1, CH_3); 3.81 д (1H, J=5.4, CH); 4.04 уш.д (1H, J=5.4, CH); 4.20 к (2H, J=7.1, OCH_2); 4.96 д (1H) и 5.11 д (1H, J=16.0, NCH_2); 6.37 с (2H, NH_2); 7.11-7.29 м (10H, 2Ph); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (CH_3); 39.3 (CH); 43.4 (NCH_2); 55.3 (CH); 57.4 (CCN); 60.8 (OCH_2); 119.7 (CN); 126.7 (CH); 126.8 (2'CH); 127.2 (2'CH); 127.7 (2'CH); 128.0 (2'CH); 136.1; 139.0; 153.9; 164.8; 166.9. Найдено, %: C 70.12; H 5.31; N 11.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

Этил 6-амино-1-бензил-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5в). Из 0.26 г (1.4 ммоль) **1б** и 0.3 г (1.4 ммоль) **2б** в присутствии триэтиламина получают 0.36 г (63%) **5в**, т. пл. 190°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3463, 3313, 3208 (NH_2), 2197 (CN), 1739, 1694 (COOC), 1647 (CON), 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.26 т (3H, J=7.1, CH_3); 3.82 д (1H, J=5.6, CH); 4.04 д (1H, J=5.6, CH); 4.20 к (2H, J=7.1, OCH_2); 4.95 д (1H, J=16.0, NCH_2); 5.11 д (1H, J=16.0, NCH_2); 6.45 с (2H, NH_2); 7.08-7.13 м (2H, Ph); 7.15-7.30 м (7H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 38.7 (CH); 43.4 (NCH_2); 55.2 (CH); 58.1 (CCN); 60.9 (OCH_2); 119.5 (CN); 126.8 (CH); 127.4 (2'CH); 127.7 (2'CH); 128.1 (2'CH); 128.5 (2'CH); 132.2; 136.1; 137.7; 154.0; 164.6; 166.8. Найдено, %: C 64.19; H 4.68; N 10.51, Cl 8.31. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.47; H 4.91; N 10.25; Cl 8.65.

Этил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-оксо-1-п-толил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5г). Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1б** и 0.33 г (1.5 ммоль) **2а** в присутствии триэтиламина получают 0.41 г (67%) **5г**, т. пл. 185°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3470, 3431, 3345 (NH_2), 2182 (CN), 1732, 1693 (COOC), 1638 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.28 т (3H, J=7.1, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.43 с (3H, CH_3); 3.84 д (1H, J=5.8, CH); 4.18 д (1H, J=5.8, CH); 4.17-4.27 м (2H, OCH_2); 5.61 уш. (2H, NH_2); 7.05-7.10 м (2H, C_6H_4); 7.27-7.32 м (2H, C_6H_4); 7.33-7.40 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 20.7 (CH_3); 39.1 (CH); 55.3 (CH); 57.1 (CCN); 61.0 (OCH_2); 119.2 (CN); 128.4 (2'CH); 128.5 (2'CH); 128.5 (2'CH); 129.7 (2'CH); 131.4; 132.4; 138.0; 138.3; 153.7; 164.3; 166.7. Найдено, %: C 64.12; H 4.71; N 10.46, Cl 8.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.47; H 4.92; N 10.25; Cl 8.65.

Этил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5д). а. Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1б** и 0.37 г (1.5 ммоль) **2в** в присутствии триэтиламина получают 0.53 г (80%) **5д**, т. пл. 215°C (ацетонитрил). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3444, 3328, 3245 (NH_2), 2180 (CN), 1734, 1709 (COOC), 1655, 1644 (CON), 1588 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.28 т (3H, J=7.1, CH_3); 3.94д (1H, J=6.2, CH); 4.18-4.28 м (2H, OCH_2); 4.23 д (1H, J=6.2, CH);

6.08 уш. (2H, NH₂); 7.38 с (4H, C₆H₄Cl); 7.46-7.51 м и 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7 (CH₃); 39.2 (CH); 55.3 (CH); 58.1 (CCN); 61.1 (OCH₂); 119.0 (CN); 124.0 (2'CH); 128.5 (2'CH); 128.6 (2'CH); 130.4 (2'CH); 132.4; 137.7; 140.4; 147.2; 153.4; 164.5; 166.5. Найдено, %: С 56.91; Н 3.68; N 12.98, Cl 7.80. C₂₁H₁₇ClN₄O₅. Вычислено, %: С 57.22; Н 3.89; N 12.71; Cl 8.04.

б. Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1б** и 0.37 г (1.5 ммоль) **2в** в присутствии пиперидина получают 0.47 г (71%), что, по данным ЯМР спектроскопии, соответствует соединению **5д**, т. пл. 215°C.

Этил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1-(3,5-диметилфенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5е). Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1б** и 0.35 г (1.5 ммоль) **2г** в присутствии триэтиламина получают 0.42 г (66%) **5е**, т. пл. 215°C (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3460, 3324 (NH₂), 2196 (CN), 1750, 1710 (COOC), 1645 (CON), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.29 т (3H, J=7.1, CH₃); 2.38 с (6H, 2'CH₃); 3.83 д (1H, J=5.8, CH); 4.18 д (1H, J=5.8, CH); 4.18-4.28 м (2H, OCH₂); 5.62 уш. (2H, NH₂); 6.79 уш. (2H, 2,2'-HC₆H₃); 7.07 уш. (1H, 4-HC₆H₃); 7.33-7.41 м (4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7 (CH₃); 20.6 (2'CH₃); 39.2 (CH); 55.3 (CH); 56.9 (CCN); 61.0 (OCH₂); 119.2 (CN); 126.2 (2,2'-CHC₆H₃); 128.4 (2'CH); 128.5 (2'CH); 130.3 (4-CHC₆H₃); 132.4; 133.9; 138.0; 138.6 (3,3'-CC₆H₃); 153.7; 164.2; 166.7. Найдено, %: С 64.87; Н 5.02; N 9.75, Cl 8.05. C₂₃H₂₂ClN₃O₃. Вычислено, %: С 65.17; Н 5.23; N 9.91; Cl 8.36.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(4-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (5ж). Из 0.23 г (1.5 ммоль) **1а** и 0.38 г (1.5 ммоль) **2в** в присутствии триэтиламина получают 0.47 г (78%) **5ж**, т. пл. 190-191°C (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3440, 3325 (NH₂), 2175 (CN), 1738, 1705 (COOC), 1650 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.28 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.92 д (1H, J=5.9, CH); 4.23 д (1H, J=5.9, CH); 4.24 к (2H, J=7.1, OCH₂); 6.03 уш. (2H, NH₂); 7.26-7.43 м (5H, C₆H₅); 7.46-7.51 м и 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7 (CH₃); 39.8 (CH); 55.5 (CH); 58.6 (CCN); 61.1 (OCH₂); 119.2 (CN); 124.1 (2'CH); 126.8 (2'CH); 127.1 (CH); 128.4 (2'CH); 130.4 (2'CH); 138.9; 140.5; 147.2; 153.3; 164.6; 166.7. Найдено, %: С 61.72; Н 4.31; N 14.05. C₂₁H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 62.06; Н 4.46; N 13.79.

**ԱՐԻԼՄԵԹԻԼԻԴԵՆՄԱԼՈՆՈՆԻՏՐԻԼ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՄԱԼՈՆԱԹՈՎԻ ԱՐԻԼԱՄԻԴՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՆԵՏ: ԲԱԶՄԱՖՈՒՆԿՅԱՌՆԱԼ
ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՆԴՐՈՊԻՐԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԶ**

**Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ա. Ա. ԲԱԼՅԱՆ,
Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ և Ս. Ս. ՀԱՅՈՏՅԱՆ**

Ամինա- և ցիանիմիդներ պարունակող տեղակալված 1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիդինների սինթեզի և դրանց Հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրման նպատակով Հետազոտվել է արիլմեթիլիդենմալոնոնիտրիլի փոխազդեցությունը մալոնալթիվի արիլամիդոէսթերների հետ:

Ցույց է տրվել, որ նշված փոխազդեցությունը ընթանում է բացարձակ էթանոլում, պրիմերիդինի կամ արիլէթիլամինի ներկայությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում: Համաձայն ՄՄՊ և ՌԿԱ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, առաջանում են էթիլ 6-ամինո-1,4-դիարիլ-2-օքսո-5-ցիան-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ: Ելքերը կազմում են 65-80%: Նշված փոխազդեցությունը արիլէթիլամինի ներկայությամբ էթանոլում եռացնելիս ունենում է նույն ընթացքը:

Համաձայն ստացված տվյալների, Միքայելի ռեակցիայի արդյունքում դոյացած միջանկյալ ադուկտը ենթարկվում է ներմոլեկուլային ցիկլման՝ առաջացնելով տետրահիդրոպիրիդինի իմինոածանցյալը, որը ռեակցիայի պայմաններում փոխակերպվում է նամինային ձևին:

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

**INTERACTION OF ARYLMETHYLIDENMALONONITRIL
WITH ALYLAMIDOESTERS MALONIC ASID. SYNTHESIS
OF POLYFUNCTIONALLY SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDINES**

**M. S. SARGSYAN, K. A. AVAGYAN, A. A. SARGSYAN, A. E. BADASYAN,
A. Kh. KHACHATRYAN, A. G. AYVAZYAN, A. A. BALYAN,
S. G. KONKOVA and S.S. HAYOTSYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

In order to synthesize new substituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines containing amino and cyanogroups, as well as to study their antibacterial activity, the interaction of arylmethylenemalononitrile with aryl amino-esters of malonic acid was studied.

It is shown that this interaction proceeds in absolute ethanol in the presence of a catalytic amount of triethylamine or piperidine, at room temperature. According to the NMR and XRD spectroscopy, ethyl 6-amino-1,4-diaryl-2-oxo-5-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carboxylates are formed with yields of 65-80%. The specified interaction in the presence of triethylamine in boiling ethanol proceeds similarly. According to the data obtained, the intermediate adduct formed as a result of the Michael reaction undergoes intramolecular cyclization with the formation of the imine derivative tetrahydropyridine, which under the reaction conditions turns into enamine tautomer.

Antibacterial studies have shown that the synthesized compounds 5 exhibit weak activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Хехст А., Бон М., Кромер К.Т., Маркус С.А.* / Заявка 99108756 (2001). Россия. РЖХим, 2001, 01.14-190.100 П.
- [2] *Darvesh S., Magee D., Valenta Z., Martin E.* / Pat. 6436972 (2002). США. РЖХим, 2003, 03.07-190.87. П
- [3] *Crooks P.A., Dull G.M., Caldwell W.S., Bhatti B.S., Deo N.M., Ravard A.* / Pat. 6624173 (2003). США. РЖХим, 2004, 04.11-190.86 П.
- [4] *Mitscher L.A., Shen L.L.* // Med. Res. Rev., 2000, v. 20, p. 231.
- [5] *Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П.* // ЖОрХ, 2003, т. 39, №6, с.807.
- [6] *Valero G., Schimer J., Cisarova I., Vesely J., Moyano A., Rios R.* // Tetrahedron Lett., 2003, v. 50, p. 1943.
- [7] Pat., BIOVERDRANT, INC.; W022009 (5647; (2009): (A2) English.
- [8] *Саргсян М.С., Айюцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // ХГС, 2012, №12, с.1928.
- [9] *Айюцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ХГС, 2014, №8, 1221.
- [10] *Айюцян С.С., Асратян А.Г., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Саргсян М.С.* // ЖОрХ, 2016, т.52, вып.6, с.871.
- [11] *Айюцян С.С., Конькова С.Г., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ЖОХ, 2016, т. 86, вып.10, с.1685.
- [12] *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst., 2015, C71, p. 3.
- [13] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.

**СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА
АМИНОАЛКИЛАМИДОВ (Z)-4-АРИЛИДЕН-5-ОКСО-2-ФЕНИЛ-4,5-
ДИГИДРО-1H-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

В. О. ТОПУЗЯН¹, В. М. КАЗОЯН¹, А. А. ОГАНЕСЯН¹ и Л. Х. ГАЛСТЯН²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: vtop@web.am

² Ереванский государственный университет

Поступило 21 I 2019

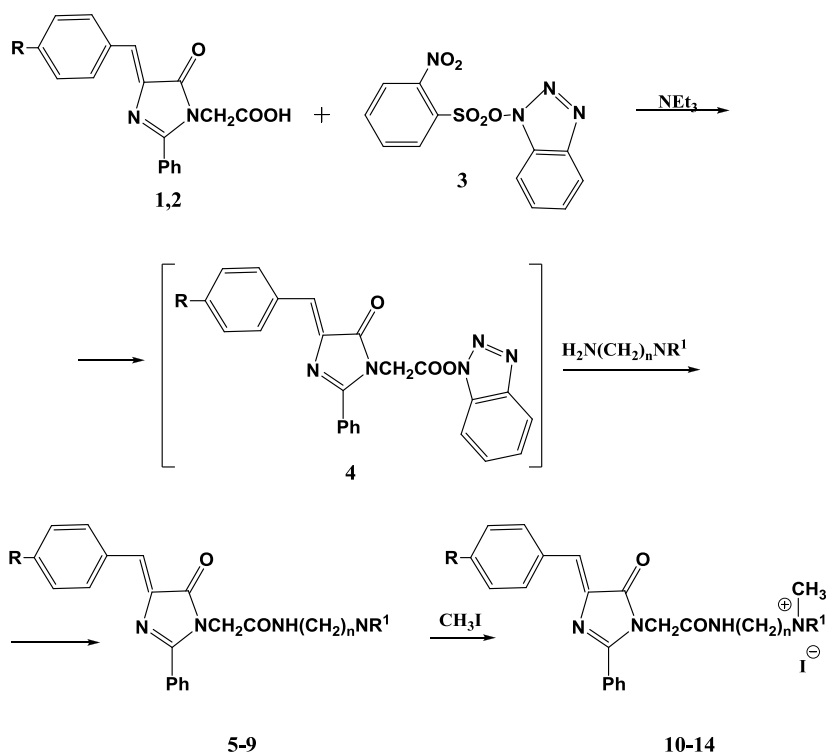
Методом активированных эфиров с применением 1-(о-нитрофенилсульфонил)-оксисбензотриазола синтезированы диалкиламиноалкиламиды (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбонновых кислот. Последние получены с 33-70% выходами. Синтезированные аминокамиды реакцией с метилиодидом превращены в четвертичные аммониевые соединения. Исследованы антихолинэстеразные свойства синтезированных веществ по отношению к ацетилхолинэстеразе и бутирилхолинэстеразе. Определены проценты ингибирования холинэстераз в присутствии 80 μ M исследуемых соединений. Согласно полученным данным, синтезированные аминокамиды и их йодметилаты, в основном, проявляют сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность. Установлено, что из синтезированных соединений сравнительно высокую антиацетилхолинэстеразную активность проявляет (Z)-N-(2-диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксифенилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (43%), а по отношению к БУХЭ сравнительно высокая ингибирующая способность наблюдается у (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (58%).

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Соединения, проявляющие антихолинэстеразную активность, находят применение при создании лекарств для лечения таких дегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера [1] и Паркинсона [2]. Ранее нами было установлено, что некоторые 2,4-дизамещенные [3] и 1,2,4-тризамещенные 5(4H)-имидазолы [4] проявляют антихолинэстеразные свойства.

Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (**5-9**) и их четвертичных аммониевых аналогов (**10-14**).

Синтез амидов **5-9** осуществлен методом активированных эфиров. Оксibenзотриазоловые эфиры имидазолилкарбоновых кислот **4** получены в ацетонитриле при комнатной температуре, с применением перэтерифицирующего реагента – 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола (**3**). Эфиры **4** без выделения из реакционной среды были введены в реакцию с 2-(диалкиламино)алкиламинами. Выходы полученных таким образом аминокамидов **5-9** колеблются в пределах 67-71%. Соответствующие четвертичные аммониевые соли **10-14** синтезированы взаимодействием аминокамидов **5-9** с йодистым метилом в ацетоне.



1,5,10 R = H, R¹ = N(CH₃)₂, n = 2; **6,11** R = H, R¹ = N(C₂H₅)₂, n = 2; **7,12** R = H, R¹ = N(CH₃)₂, n = 3; **2,8,13** R = CH₃O, R¹ = N(CH₃)₂, n = 2; **9,14** R = CH₃O, R¹ = N(C₂H₅)₂, n = 2;

Исследованы антихолинэстеразные свойства аминокамидов **5-9** и их четвертичных аммониевых солей **10-14** по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БухЭ). Полученные данные приведены в таблице, согласно данным которой, из синтезированных соединений сравнительно высокую антиацетилхолинэстераз-

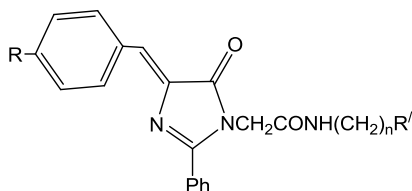
ную активность проявляет (Z)-N-(2-диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид **(9)**, а по отношению к БУХЭ сравнительно высокая ингибирующая способность наблюдается у (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида **(5)**.

Сопоставлением данных таблицы можно заключить, что синтезированные соединения, в основном, более эффективны в отношении к БУХЭ, чем к АХЭ. Кватернизация третичной аминогруппы аминоксидного остатка при АХЭ почти не влияет на активность соединений, тогда как при БУХЭ наблюдается уменьшение ингибирующей активности.

Таким образом, осуществлен синтез диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот и определены их антихолинэстеразные свойства.

Таблица

Данные антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил) карбоновых кислот в концентрации $8 \times 10^{-5} M$



Соединение	R	n	R'	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БУХЭ, %
5	H	2	N(CH ₃) ₂	16.9	58.2
6	H	2	N(C ₂ H ₅) ₂	4.3	50.0
7	H	3	N(CH ₃) ₂	9.4	44.9
8	CH ₃ O	2	N(CH ₃) ₂	16.9	28.4
9	CH ₃ O	2	N(C ₂ H ₅) ₂	43.0	46.0
10	H	2	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	7.5	36.7
11	H	2	N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ *I ⁻	6.5	30.0
12	H	3	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	14.8	13.9
13	CH ₃ O	2	N ⁺ (CH ₃) ₃ *I ⁻	17.0	26.9
14	CH ₃ O	2	N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ CH ₃ *I ⁻	39.5	4.8

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений зарегистрированы на спектрометре “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian “Mercury 300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках “AlugramXtraSILG/UV”) в системе растворителей пропанол–вода, 7:3. Вещества обнаружены УФ-облучением. Температуры плавления определены на микросталике “Boetius”. Карбоновые кислоты **1** и **2** получены по [4]. 1-(*o*-Нитрофенилсульфонилокси)бензотриазол синтезирован по [5].

Диалкиламиноалкиламида (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (5-9). К раствору 3.3 ммоль кислоты и 3.3 ммоль триэтиламина в 20 мл ацетонитрила добавляли 3.3 ммоль 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола и оставляли при комнатной температуре на 1.5 ч. После этого добавляли 3.3 ммоль диалкиламиноалкиламина и реакционную смесь оставляли при той же температуре на 24 ч. Ацетонитрил удаляли на ротаторном испарителе, к остатку добавляли 20 мл 3% раствора карбоната калия и смесь экстрагировали 50 мл этилацетата (3 раза). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид (5). Выход 64.4%, т. пл. 151°C, R_f 0.40. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1659 (C=O амидн.), 1720 (C=O цикл.), 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.19 с (6H, CH_3), 2.29 т (2H, $J=6.5$, CH_2), 3.19 тд (2H, $J=6.5$, 5.5, CH_2), 4.28 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.48-7.59 м (3H, C_6H_5), 7.84- 7.88 м (2H, C_6H_5), 7.96 уш. т (1H, $J=5.5$, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.42; H 6.14; N 15.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.8.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамид (6). Выход 64.1%, т. пл. 141-143°C, R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1722 (C=O цикл.), 3287 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.98 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 2.40 т (2H, $J=6.9$, CH_2), 2.49 к (4H, $J=7.71$, CH_2), 3.15 т д (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.48-7.59 м (3H, C_6H_5), 7.83-7.88 м (2H, C_6H_5), 7.88 уш. т (1H, $J=5.6$, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.91; H 7.09; N 13.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамид (7). Выход 33.4%, т. пл. 160-163°C, R_f 0.39. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1721 (C=O цикл.), 3296 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.53 квн (2H, J=6.9, CH_2), 2.12 с (6H, CH_3), 2.20 т (2H, J=6.9, CH_2), 3.13 т д (2H, J=6.9, 5.6, CH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, C=CH), 7.34-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.49-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.87 м (2H, C_6H_5), 8.09 уш. т (1H, J=5.6, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.53; H 6.99; N 14.03. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.74; H 6.71; N 14.34.

(Z)-N-(2-Диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (8). Выход 49.2%, т. пл. 187-190°C, R_f 0.37. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1714 (C=O цикл.), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 2.19 с (6H, CH_3), 2.28 т (2H, CH_2 , J= 6.5), 3.19 т. д (2H, J= 6.5, 5.5, CH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.26 с (2H, CH_2), 6.92-6.97 м (2H, C_6H_4), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.86 м (2H, C_6H_5), 7.95 уш. т (1H, J=5.5, NH), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 68.07; H 6.59; N 13.56. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.96; H 6.45; N 13.78.

(Z)-N-(2-Диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (9). Выход 70.6%, т. пл. 190-192°C, R_f 0.35. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3297 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 0.98 т (6H, J=7.1, CH_3), 2.41 т (2H, J=6.8, CH_2), 2.49 к (4H, J=7.1, CH_2CH_3), 3.15 т. д (2H, J=6.8, 5.6, CH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.25 с (2H, CH_2), 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.87 м (2H, C_6H_5), 7.87 уш. т (1H, J=5.6, NH), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 69.33; H 7.12; N 12.58. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.10; H 6.96; N 12.89.

Йодметилаты диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (10-14). К раствору 1 ммоль диалкиламиноалкиламида в 10 мл абсолютного ацетона добавляли 0.2 г (0.09 мл, 1.5 ммоль) метилйодида и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Затем добавляли 20 мл диэтилового эфира и оставляли при комнатной температуре на 3 ч. Образовавшийся остаток отфильтровывали и сушили на воздухе.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (10). Выход 98.2%, т. пл. 154-157°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1688 (C=O амидн.), 1706 (C=O цикл.), 3233 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.19 с (9H, NMe_3), 3.47-3.52 м (2H, CH_2), 3.55-3.62 м (2H, CH_2), 4.40 уш. с (2H, CH_2), 7.13 с (1H, C=CH), 7.35-7.45 м (3H, Ar), 7.53-7.62 м (3H, Ar), 7.82-7.87 м (2H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar), 8.64 уш. т (1H, J=5.4, NH). Найдено, %: I 24.71. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{I}$. Вычислено, %: I 24.48.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамида (11). Выход 90.9%, т. пл. 130-133°C, R_f 0.76. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1667 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.28 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 3.02 с (3H, CH_3), 3.30 т (2H, $J=6.8$, CH_2), 3.40 к (2H, $J=7.7$, CH_2), 3.52 т д (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.20 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.38-7.44 м (3H, C_6H_5), 7.50-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.88 м (2H, C_6H_5), 8.22-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.62 уш. т (1H, $J=5.6$, NH). Найдено, %: I 23.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{I}$. Вычислено, %: I 23.22.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамида (12). Выход 47.0%, т. пл. 240-243°C, R_f 0.80. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1683 (C=O амидн.), 1712 (C=O цикл.), 3204 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.90 квн (2H, $J=6.9$, CH_2), 3.12 с (9H, NMe_3), 3.20 т (2H, $J=6.9$, CH_2), 3.40 тд (2H, $J=6.9$, 5.6, CH_2), 4.38 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.36-7.4 м (3H, C_6H_5), 7.52-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.84-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.14-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.40 уш. т (1H, $J=5.6$, NH). Найдено, %: I 24.18. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{I}$. Вычислено, %: I 23.83.

Йодметилат (Z)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (13). Выход 91.2%, т. пл. 135-138°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=O амидн.), 1703 (C=O цикл.), 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.20 с (9H, NMe_3), 3.50 т (2H, $J=6.5$, 5.5, CH_2), 3.85 с (3H, OMe), 4.35 с (2H, CH_2), 6.92-7.00 д (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.20-8.25 д (2H, C_6H_4), 8.63 т (1H, NH). Найдено, %: I 23.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{I}$. Вычислено, %: I 23.14.

Йодметилат (Z)-N-(2-(диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (14). Выход 79.9%, т. пл. 140-143°C, R_f 0.25. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1673 (C=O амидн.), 1707 (C=O цикл.), 3282 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.30 т (6H, $J=7.1$, CH_3), 3.03 с (3H, NCH_3), 3.28 т (2H, $J=6.6$, CH_2), 3.43 к (4H, $J=7.1$, CH_2), 3.53 тд (2H, $J=6.6$, 5.5, CH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.38 с (2H, CH_2), 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52-7.61 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.85 м (2H, C_6H_5), 8.21-8.26 м (2H, C_6H_4), 8.58 уш. т (1H, $J=5.5$, NH). Найдено, %: I 22.39. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{I}$. Вычислено, %: I 22.01.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений (5-14).

Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли по методу, описанному в работе [6]. 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 концентрациях: дистиллирован-

ная вода – 1.25 мл, фосфатный буфер 0.1M – 1мл, pH 7.6±0.1; 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005M – 0.02 мл, ацетилтиохо-лин (АТХ) 0.005M – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл и исследуемое вещество 0.01M (в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент, и ДТНБ инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ и повторно измеряли поглощение раствора после инкубирования в течение 20 мин при 25°C. Тестовые опыты проводили аналогично изначально в при-сутствии исследуемого соединения. Ингибирующая активность соеди-нений определялась следующей формулой:

$$\text{ингибирование, \%} = \frac{\text{КОНТ} - \text{ТЕСТ}}{\text{КОНТ}} \times 100,$$

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

(Z)-4-ԱՐԻԼԻԳԵՆ-5-ՕՔՍՈ-2-ՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՀԻԴՐՈ-1H-ԻՄԻԴԱԶՈՒԼ-1-ԻԼ ԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՆՈԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶՆ ՈՒ ՀԱԿԱՆՈՒՄԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Լ. Խ. ԳԱԼՍՅԱՆ

Ակտիվ էսթերների մեթոդով 1-(օ-նիտրոֆենիլսուլֆոնիլ)օքսիբենզոտրիազոլի կի-րառմամբ սինթեզվել են (Z)-(4-արիլիդեն-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)կարբոնաթթուների դիալկիլամինոալկիլամիդները: Վերջիններս ստացված են 33-70% ելքերով: Սինթեզված ամինոամիդները, մեթիլյոդիդի հետ փոխազդելով, վերածվել են համապատասխան չորրորդային ամոնիումային աղերի: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակախոլինէսթերազային հատկությունները ինչպես ացետիլ-, այնպես էլ բուտիրիլխոլինէսթերազի նկատմամբ: Հաշվված են հետազոտվող միացության 80 μM կոնցենտրացիայի առկայությամբ խոլինէսթերազների ճնշման տոկոսները: Ստացված արդյունքների համաձայն, սինթեզված ամինոամիդները և դրանց յոդմեթիլատները, հիմ-նականում, ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր հակաբուտիրիլխոլինէսթերազային ակտիվություն: Ցույց է տրված, որ ացետիլխոլինէսթերազի հանդեպ համեմատաբար բարձր ակտիվություն է ցուցաբերում (Z)-N-(2-դիմեթիլամինո)էթիլ-2-(4-մեթօքսիբեն-զիլիդեն)-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)ացետամիդը (43%), իսկ բու-տիրիլխոլինէսթերազի հանդեպ համեմատաբար բարձր արգելակիչ հատկություններով օժտված է (Z)-2-(4-բենզիլիդեն-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-իլ)-N-(2-դիմեթիլամինո)էթիլ)ացետամիդը (58%):

SYNTHESIS AND ANTICHOLINESTERASE PROPERTIES OF AMINOALKYLAMIDES OF (Z)-4-ARYLIDENE-5-OXO-2-PHENYL-4,5- DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-1-YL CARBOXYLIC ACIDS

V. O. TOPUZYAN¹, V. M. GHAZOYAN¹,
A. A. HOVHANNISYAN¹ and L. Kh. GALSTYAN²

¹The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

²Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

By the method of activated esters with the use of 1-(*o*-nitrophenylsulfonyl)oxybenzotriazole there were synthesized dialkylaminoalkylamides of (Z)-(4-arylidene-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)carboxylic acids. The latter were obtained with the yields of 33-70%. The synthesized compounds by the reaction with methyl iodide were converted into quaternary ammonium compounds. The anticholinesterase properties of the synthesized substances were investigated in relation to acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Percentages of cholinesterase inhibition were determined in the presence of 80 μ M of the studied compounds. According to the results, the synthesized aminoamides and their iodomethylates, basically, show relatively high antibutyrylcholinesterase activity. It was established that from the synthesized compounds, (Z)-N-(2-diethylamino)ethyl-2-(4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)acetamide showed relatively high antiacetylcholinesterase activity (43%), and with respect to BuChE, relatively high inhibitory capacity was observed with (Z)-2-(4-benzylidene-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)acetamide (58%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Samadi A., De los Rios C., Bolea I., Chioua M., Iriepa I., Moraleda I., Bartolini M., Andrisano V., Galves E., Valderas C., Unzeta M., Marco-Contelles J. // *Europ. J. Med. Chem.*, 2012, v. 52, p. 251.
- [2] Martorelli M., Monteiro L., Melo A. // *Adv. Parkinson's Disease*, 2015, v. 4, p. 90.
- [3] Топузян В.О., Казоян В.М. // Доклады НАН РА, 2018, т. 118, с. 268.
- [4] Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // *ЖОрХ*, 2018, т. 54, с. 1355.
- [5] Топузян В.О., Мартirosян М.С. // *ЖОрХ*, 1991, т. 27, с. 2418.
- [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.

**АЛКИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛА ГАЛОГЕНАЛКАНАМИ В УСЛОВИЯХ
МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА И В СИСТЕМЕ N-МЕТИЛМОРФОЛИН
N-ОКСИД/ВОДА**

А. Г. АСПАТЯН

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

Поступило 16 VII 2019

Показано, что алкилирование фенола галогеналканами можно проводить в водно-щелочной среде в присутствии N-метилморфолин N-оксида. Такая методика алкилирования фенола в сравнении с МФК позволяет селективно провести O-алкилирование. Анализ конформаций продуктов реакции с E/Z 1,3-дихлорбут-2-енами показал, что образуется только E-изомер.

Табл. 1, библиографических ссылок 11.

Известно, что фенол образует два амбидентных аниона и в реакциях алкилирования галогеналканами может образовать продукты как O-, так и C-алкилирования [1-7].

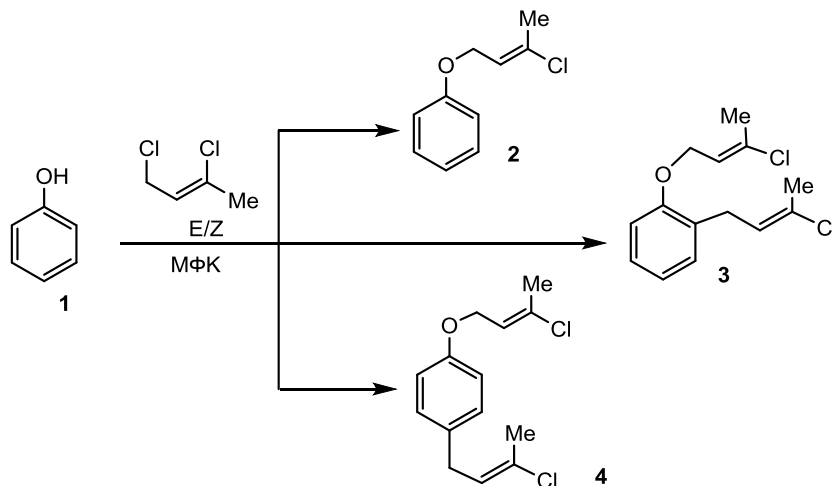
Согласно литературным данным, в зависимости от характера алкилирующего агента межфазный катализ (МФК) является проблематичным с точки зрения получения индивидуальных производных при алкилировании фенола [8, 9].

Предложенная система N-метилморфолин N-оксид (NMO) – H₂O имеет определенные преимущества в сравнении с методом МФК. Использование алкилгалогенидов в качестве алкилирующих агентов в системе NMO/H₂O позволило авторам провести селективное моноалкилирование моноэтаноламина по атому азота [10].

Целью настоящей работы является изучение алкилирования фенола (1) с галогеналканами в системе NMO/H₂O в присутствии гидроксида натрия и сравнение результатов с результатами, полученными по методу МФК.

При взаимодействии фенола с *E/Z* 1,3-дихлорбут-2-еном (1,3-ДХБ-2) в условиях МФК в присутствии гидроксида натрия образуются продукты замещения **2**, **3** и **4** с общим выходом 83%. Хотя в условиях МФК О-алкилирование фенола преобладает (60%), однако протекает также О,С-алкилирование фенола с образованием *орто*- и *пара*-замещенных фенолов **3** и **4** с общим выходом 23% (схема 1).

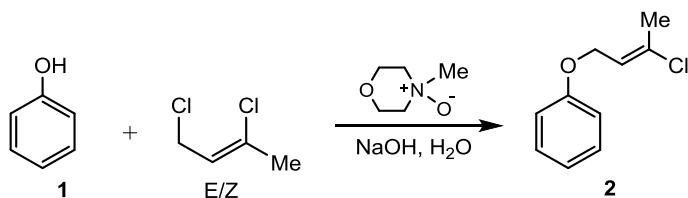
Схема 1



Анализ продуктов реакции **2**, **3** и **4** показал, что в результате реакции фенола с *E/Z* 1,3-ДХБ-2 образуются только *E*-изомеры, а соотношение изомеров **3:4**, по данным спектров ЯМР ^1H , составляет 4:1.

Исследование алкилирования фенола с *E/Z* 1,3-дихлорбут-2-еном (1,3-ДХБ-2) в системе НМО/ H_2O в присутствии гидроксида натрия показало, что в выбранной системе протекает хемоселективное О-алкилирование фенола, а продукты С- или О,С-алкилирования фенола не обнаружены (схема 2).

Схема 2

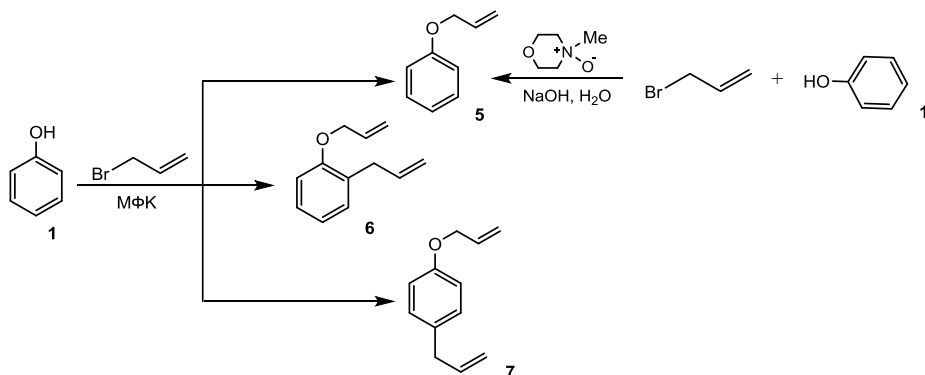


Строение соединений **2**, **3** и **4** доказано на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H .

Как и следовало ожидать, при алкилировании фенола воздействием аллилбромида (схема 3) или пропаргилбромида (схема 4) в условиях МФК также образуется смесь веществ – продуктов О-алкилирования и

О,С-алкилирования, причем в случае пропаргилбромида продукт **9** имеет только *орто*-конфигурацию (схема 4).

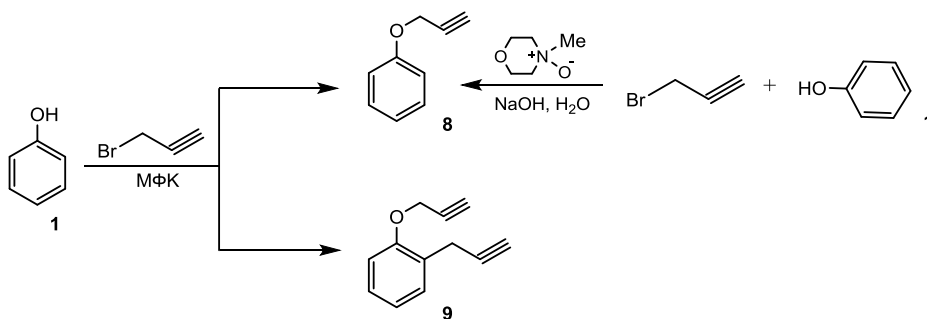
Схема 3



По данным спектроскопии ЯМР ^1H , соотношение *орто* (**6**) : пара (**7**) изомеров составляет 3:1.

Анализ продуктов реакции фенола в системе NMO/ H_2O с аллилбромидом или пропаргилбромидом показал, что в результате реакции, как и в случае 1,3-ДХБ-2, образуются только О-алкилированные соединения **5** (схема 3) или соединение **8** (схема 4).

Схема 4

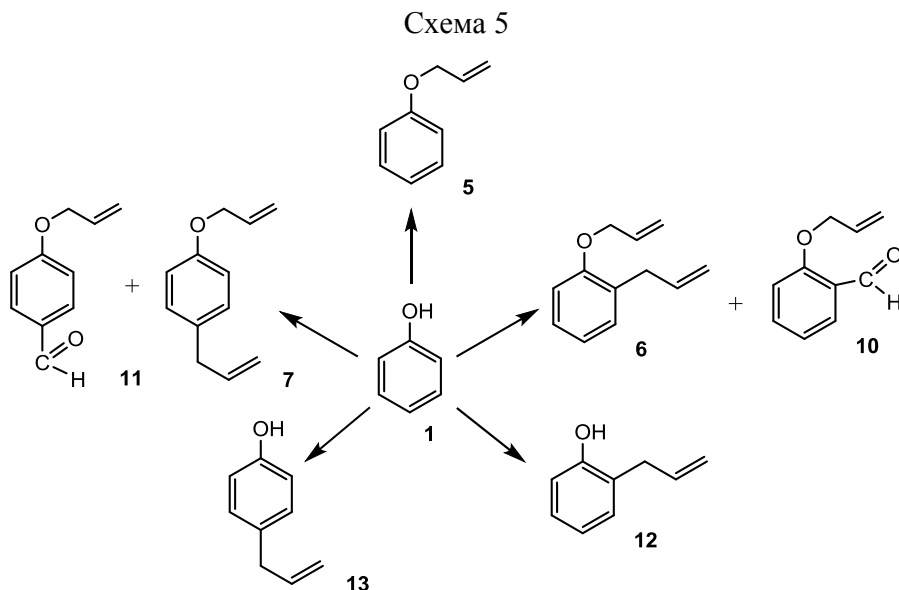


По данным спектроскопии ЯМР ^1H , химические сдвиги кольцевых протонов соединения **8** находятся в более слабом поле 6.76-7.28 м.д. и имеют вид мультиплетов, сдвиги остальных протонов имеют вид триплета и дуплета, а интегральные интенсивности полностью соответствуют структуре соединения **8**.

В ИК-спектре соединения **8** полоса поглощения бензольного кольца проявляется в области 1540 см^{-1} , а поглощение 2100 см^{-1} вызвано валентными колебаниями ($\text{C}\equiv\text{C}$) группы. В спектре отмечены также колебания в интервале $1060\text{--}1085\text{ см}^{-1}$, относящиеся к эфирной группе.

Преимуществом системы NMO/H₂O, как показано в работе [11], в сравнении с методом МФК, является возможность многократного использования фазы NMO/H₂O после выделения конечных продуктов реакции.

На примере алкилирования фенола аллилбромидом в системе NMO/H₂O при повторном использовании NMO/H₂O нами обнаружено, что, кроме продукта О-алкилирования **5**, реакция протекает также с образованием О,С-алкилированных продуктов **6**, **7**, продуктов окисления С-алкилированием фенола **10**, **11**, а также С-алкилированных продуктов **12**, **13** (схема 5).



При аналогичных условиях алкилирование фенола E/Z 1,3-дихлорбут-2-ен (1,3-ДХБ-2) или пропаргилбромидом в системе NMO/H₂O протекает без образования вышеуказанных побочных продуктов.

Строение соединений **6**, **7**, **10-13** доказано на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H после их препаративного хроматографирования из смеси.

Таким образом, реакция алкилирования фенола галогеналканами в системе NMO/H₂O не уступает по выходам реакции при МФК, и в то же время реакция хемоселективна по отношению к О-алкилированию фенола.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре “Termo Nicoletion Nexus” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian “Mercury-300VX” (300 и 75 МГц, соответственно) при

температуре 300 К в растворе ДМСО- d_6 : CCl_4 , 1:3, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе “Eurovector EA 3000”. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлен методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках “Silufol UV-254” в системе гексан– Me_2CO , 4:1, проявление – парами йода. В исследованиях использован НМО производства фирмы «АРИАК» (Армения).

Алкилирование фенола (1) галогеналканами в условиях МФК (общая методика). К раствору 25 мл воды, 3 г (0.075 моля) NaOH и 0.05 г ТЭБАХ добавляют 4.7 г (0.05 моля) фенола и нагревают до 45–50°C в течение 30 мин. Затем по каплям (0.5 ч) добавляют 0.075 моля соответствующего алкилирующего реагента, поддерживая температуру не выше 50°C, и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении.

(Е)-[(3-Хлорбут-2-ен-1-ил)окси]бензол (2). Выход 5.5 г (60%), т.кип. 70–76°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5250. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (Ph), 1060–1080 (C–O–C), 1640 (C=C). Найдено, %: С 65.61; Н 5.95. $C_{10}H_{11}OCl$. Вычислено, %: С 65.75; Н 6.02.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 : CCl_4 -1/3), δ , м.д., $\Gamma_{\text{ц}}$: 2.19 к (3H, CH_3 , $J=1.3$), 4.53 дк (0.2H, CH_2 , $J=1.3$ и 0.8), 4.63 дк (1.8H, CH_2 , $J=5.8$ и 1.3), 5.81 тк (0.9H, =CH, $J=5.8$ и 1.3), 5.88 тк (0.1H, =CH, $J=6.9$ и 1.3), 6.80–6.91 м (3H, C_6H_5), 7.18–7.26 м (2H, C_6H_5).

1-[(Е)-3-Хлорбут-2-ен-1-ил]-2-[(Е)-3-хлорбут-2-ен-1-ил)окси]бензол (3) и 1-[(Е)-3-хлорбут-2-ен-1-ил]-4-[(Е)-3-хлорбут-2-ен-1-ил)окси]бензол (4). Выход 3.1 г (23%), т.кип. 150–170°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5250. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1540 (Ph), 1650 (C=C). Препаративной хроматографией из смеси изомеров **3**, **4** удалось выделить и охарактеризовать индивидуальные изомеры. Найдено, %: С 62.00; Н 5.49. $C_{14}H_{15}OCl_2$. Вычислено, %: С 62.22; Н 5.55.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 : CCl_4 -1/3), δ , м.д., $\Gamma_{\text{ц}}$ (**3**): 2.12 к (3H, CH_3 , $J=1.2$), 2.20 к (3H, CH_3 , $J=1.2$), 3.38 уш.д. (0.4H, CH_2 , $J=6.9$) и 3.42 уш.д. (1.6H, CH_2 , $J=7.0$), 4.56 уш.д. (0.4H, OCH_2 , $J=6.9$) и 4.66 дк (1.6H, OCH_2 , $J=5.7$ и 1.3), 5.64 тк (1H, =CH, $J=7.0$ и 1.2), 5.70 тк (0.2H, =CH, $J=6.9$ и 1.2), 5.83 тк (0.8H, =CH, $J=5.7$ и 1.2), 6.60 м (0.2H, C_6H_4), 6.72–6.75 м (0.2H, C_6H_4), 6.78–6.86 м (1.6H, C_6H_4), 6.89–6.99 м (0.4H, C_6H_4), 7.05–7.14 м (1.6H, C_6H_4).

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 : CCl_4 -1/3), δ , м.д., $\Gamma_{\text{ц}}$ (**4**): 4.65 дт (2H, OCH_2 , $J=5.2$ и 1.6), 5.29 дк (1H, $CH_2=CH$, $J=10.5$ и 1.6), 5.42 дк (1H, $CH_2=CH$, $J=17.2$ и 1.6), 6.04 ддт (1H, $CH_2=CH$, $J=17.2$, 10.5 и 5.2), 7.07–7.06 м (2H, C_6H_5), 7.78–7.83 м (2H, C_6H_5), 9.83 с (1H, CHO).

Аллилоксибензол (5). Выход 3.6 г (55%), т.кип. 55–60°C (1 мм рт.ст.), n_D^{20} 1.5185. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (Ph), 1640 (C=C), 1100 (C–O–C). Найдено, %: С 80.95; Н 6.71. C_9H_9O . Вычислено, %: С 81.20; Н 6.76.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4\text{-1/3}$), δ , м.д., Гц: 4.52 дт (2H, OCH_2 , $J=5.1$ и 1.6), 5.24 дк (1H, $=\text{CH}_2$, $J=10.5$ и 1.2), 5.39 дк (1H, $=\text{CH}_2$, $J=17.2$ и 1.6), 6.03 ддт (1H, $=\text{CH}$, $J=17.2$, 10.5 и 5.1), 6.83-6.90 м (3H, C_6H_5), 7.18-7.25 м (2H, C_6H_5).

1-Аллил-2-(аллилокси)бензол (6) и 1-Аллил-4-(аллилокси)бензол (7). Выход 1.6 г (18.5%), т.кип. 95–105°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5250. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1540 (Ph), 1645 ($\text{C}=\text{C}$). Препаративной хроматографией удалось выделить и охарактеризовать индивидуальные изомеры **6**, **7**. Найдено, %: С 82.71; Н 7.98. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$. Вычислено, %: С 82.75; Н 8.04.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4\text{-1/3}$), δ , м.д., Гц (**6**): 3.39 дт (2H, CH_2 , $J=6.6$ и 1.5), 4.59 дт (2H, OCH_2 , $J=5.0$ и 1.6), 5.05-5.10 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 дк (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=10.5$ и 1.6), 5.45 дк (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=17.2$ и 1.6), 5.90-6.05 м (2H, $=\text{CH}$), 6.75-6.83 м (2H, C_6H_4), 7.22-7.53 м (2H, C_6H_4).

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4\text{-1/3}$), δ , м.д., Гц (**7**): 3.29 дт (2H, CH_2 , $J=6.6$ и 1.5), 4.49 дт (2H, OCH_2 , $J=5.0$ и 1.6), 4.98-5.05 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 дк (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=10.5$ и 1.6), 5.37 дк (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J=17.2$ и 1.6), 5.83-6.07 м (2H, $=\text{CH}$), 6.74-6.80 м (2H, C_6H_4), 6.99-7.04 м (2H, C_6H_4).

(Проп-2-ин-1-илокси)бензол (8). Выход 5 г (76%), т.кип. 68–70°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5300. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1540 (Ph), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Найдено, %: С 81.75; Н 6.01. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$. Вычислено, %: С 81.81; Н 6.06.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4\text{-1/3}$), δ , м.д., Гц: 2.50 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J=2.3$), 4.70 д (2H, OCH_2 , $J=2.3$), 6.96-7.04 м (3H, C_6H_5), 7.28-7.33 м (2H, C_6H_5).

1-(Проп-2-ин-1-ил)-2-(проп-2-ин-1-илокси)бензол (9). Выход 0,3 г (3%), т.кип. 118-120°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1,5355. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1550 (Ph), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Найдено, %: С 84.11; Н 5.93, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: С 84.70; Н 5.88.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{:CCl}_4\text{-1/3}$), δ , м.д., Гц: 2.18 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J=2.3$), 2.56 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $J=2.3$), 4,60-4,75 м (4H, 2CH_2), 6.80-6.95 м (2H, C_6H_5), 7,25-7,35 м (2H, C_6H_5).

Алкилирование фенола (1) галогеналканами в системе НМО/ H_2O (общая методика). Смесь 4.7 г (0.05 моля) фенола, 3 г (0.075 моля) NaOH и 25 мл 50% водного раствора НМО нагревают до 45-50°C в течение 30 мин. Затем по каплям (0.5 ч) добавляют 0.075 моля соответствующего алкилирующего реагента, поддерживая температуру не выше 50°C, и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении.

(Е)-[(3-Хлорбут-2-ен-1-ил)окси]бензол (2). Выход 6.8 г (75%), т.кип. 70–80°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5240.

Аллилоксибензол (5). Выход 4.6 г (70%), т.кип. 58–60°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5180.

(Проп-2-ин-1-илокси)бензол (8). Выход 5.2 г (80%), т.кип. 69-71°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5300.

Спектральные данные соединений **2**, **5** и **8** соответствуют соединениям, полученным методом МФК.

Алкилирование фенола (1) аллилбромидом в системе НМО/Н₂О при повторном использовании НМО/Н₂О. Смесь 9.4 г (0.1 моля) фенола, 6 г (0.15 моля) NaOH и 50 мл 50% водного раствора НМО (использованная фаза НМО/Н₂О после выделения продуктов реакции) нагревают до 45–50°C в течение 30 мин. Затем по каплям (0.5 ч) добавляют 18.0 г (0.15 моля) аллилбромид. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. После удаления растворителя остаток перегоняют при пониженном давлении. Получают 3.5 г (53%) аллилоксибензола (**5**) с т.кип. 58–65°C (1 мм рт ст).

Кубовый остаток (приблизительно 2.5 г) перегоняется при 120–180°C (1 мм рт ст) и имеет n_D^{20} 1.5350. Кубовый остаток нейтрализуют раствором едкого натра, после чего экстрагируют хлороформом. После отгонки растворителя и проведения ТСХ выделяют соединения **6**, **7**, а также 2-(аллиокси)бензальдегид **10** и 4-(аллиокси)бензальдегид **11**. Водный остаток на этот раз нейтрализуют водным раствором HCl и из водного раствора эфиром извлекают соединения **12** (2-аллилфенол) и **13** (4-аллилфенол).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆:CCl₄-1/3), δ, м.д., Гц (**10**): 4.70 дт (2H, OCH₂, J=5.1 и 1.6), 5.31 дк (1H, CH₂=CH, J=10.6 и 1.6), 5.46 дк (1H, CH₂=CH, J=17.2 и 1.6), 6.08 ддт (1H, CH₂=CH, J=17.2, 10.6 и 5.1), 6.99–7.04 м (1H, C₆H₄), 7.08 уш.д. (1H, C₆H₄, J=8.4), 7.54 ддд (1H, C₆H₄, J=8.4, 7.4 и 1.8), 7.72 дд (1H, C₆H₄, J=7.6 и 1.8), 10.45 д (1H, CHO, J=0.7).

Спектр ЯМР ¹³C(CD₃OD 75.5 δ, м.д. Гц: 68.1 (CH₂), 111.4 (2C), 117.2 (=CH₂), 129.5, 131.1 (2C), 132.2 (=CH), 162.7, 189.1 (CHO).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆:CCl₄-1/3), δ, м.д., Гц (**11**): 4.65 дт (2H, OCH₂, J=5.2 и 1.6), 5.29 дк (1H, CH₂=CH, J=10.5 и 1.6), 5.42 дк (1H, CH₂=CH, J=17.2 и 1.6), 6.04 ддт (1H, CH₂=CH, J=17.2, 10.5 и 5.2), 7.01–7.06 м (2H, C₆H₄), 7.78–7.83 м (2H, C₆H₄), 9.83 с (1H, CHO).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆:CCl₄-1/3), δ, м.д., Гц (**12**): 3.28 дт (2H, CH₂, J=6.6 и 1.5), 4.93–5.0 м (2H, =CH₂), 5.91 ддт (1H, =CH, J=16.9, 10.1 и 6.6), 6.61–6.67 м (1H, C₆H₄), 6.73 уш.д. (1H, C₆H₄, J=7.9), 6.86–6.97 м (2H, C₆H₄), 8.84 с (1H, OH).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆:CCl₄-1/3), δ, м.д., Гц (**13**): 3.24 дт (2H, CH₂, J=6.6 и 1.5), 4.95–5.03 м (2H, =CH₂), 5.89 ддт (1H, =CH, J=16.8, 10.1 и 6.6), 6.60–6.65 м (1H, C₆H₄), 6.86–6.91 м (2H, C₆H₄), 8.71 уш.с (1H, OH).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках проекта 18Т-2Е151.

**ՖԵՆՈԼԻ ԱԼԿԻԼԱՑՈՒՄԸ ՀԱՆՈՔԵՆԱԼԿԱՆՆԵՐՈՎ ՄԻՋՖԱԶ ԿԱՏԱԼԻԶԻ
ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՎ N-ՄԵԹԻԼՄՈՐՓՈԼԻՆ N-ՕՔՍԻԴՔՈՒՐ
ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ**

Ա. Հ. ՀԱՍՐԱԹ-ՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ ֆենոլի ալկիլացումը հալոգենալկաններով հնարավոր է իրականացնել ջրահիմնային միջավայրում N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդի առկայությամբ: ՄՖԿ-ի պայմաններում ֆենոլի ալկիլացման համեմատ այս եղանակի կիրառումը հնարավորություն է ընձեռում ընտրողաբար իրականացնել O-ալկիլացում:

Այսպես, ֆենոլի փոխազդեցությունը E/Z 1,3-դիքլորբուտ-2-ենի հետ (1,3-ԴԲԲ-2) միջֆազ կատալիզի պայմաններում բերում է O և C ալկիլացված արգասիքների առաջացմանը, մինչդեռ N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդում ունենում ենք սելեկտիվ O-ալկիլացում: ՄՄՊ 1H սպեկտրալ մեթոդով պարզվել է, որ ալկիլացված արգասիքներն ունեն E կոնֆիգուրացիա:

Հետազայում ուսումնասիրվել է ֆենոլի ալկիլացումը ալիլբրոմիդով և պրոպարգիլբրոմիդով ինչպես միջֆազ կատալիզի պայմաններում, այնպես էլ N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդ համակարգում: Ինչպես սպասվում էր, N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդ համակարգում ունենում ենք սելեկտիվ O-ալկիլացում:

Ի տարբերություն 1,3-դիքլորբուտ-2-ենի և ալիլբրոմիդի, ֆենոլի ալկիլացումը պրոպարգիլբրոմիդով միջֆազ կատալիզի պայմաններում O, C ալկիլացման ժամանակ ստացվում է օրթո-տեղակալված իզոմերը: Ստացված արգասիքների կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ և ՄՄՊ 1H սպեկտրալ մեթոդներով:

Այսպիսով, ֆենոլի ալկիլացումը հալոգենալկաններով N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդ/ջուր համակարգում ստացված արգասիքների ելքը ոչնչով չի գիջում միջֆազ կատալիզի պայմաններին: Միաժամանակ NMO/ջուր համակարգում ունենում ենք O-ալկիլացում:

**ALKYLATION OF PHENOL WITH HALOALKANES UNDER IPC
CONDITIONS AND IN THE NMO/H₂O SYSTEM**

A. H. HASRATYAN

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

It has been shown that the alkylation of phenol with haloalkanes can be carried out in an aqueous-alkaline medium in the presence of N-methylmorpholine N-oxide. This method of phenol alkylation in comparison with the interphase catalysis (IPC) allows to selectively conduct O-alkylation.

Thus, the interaction of phenol with E/Z 1,3-dichlorobut-2-ene (1,3-DCB-2) under interphase catalysis conditions leads to the formation of O and C alkylation products, while N-methylmorpholine-N-oxide has selective O-alkylation. The ¹H NMR spectral method has shown that the alkylated products have the E configuration.

Subsequently, alkylation of phenol with allyl bromide and propargyl bromide both in interphase catalysis and in N-methylmorpholine N-oxide was studied. As expected, the N-methylmorpholine N-oxide system has selective O-alkylation.

Unlike 1,3-dichlorobut-2-yne and allyl bromide, alkylation of phenol with propargyl bromide under interphase catalysis conditions leads to the O, C alkylation and only ortho-substituted isomer was obtained.

Thus, the alkylation reaction of phenol with haloalkanes in the NMO/H₂O system is not inferior in terms of the reaction yields to the conditions of interphase catalysis. Therewith, we possess O-alkylation in the NMO/water system.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Nathan. Kornblum, Paul J. Berrigen, William J. Le Noble // J. Am. Chem. Soc., 1963, v. 85, Issue 8, p. 1141. doi 10.102/ja00891a024.
- [2] Аттарян О.С., Геворкян А.А., Антаносян С.К., Паносян Г.А., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 3, с. 521; Attaryan O.S., Gevorkyan A.A., Antanosyan S.K., Panosyan G.A., Asratyan G.V. // Russ. J. Gen. Chem., 2008, v. 78, №3, p. 506. doi 10.1134/S1070363208030286.
- [3] Augstein J. // J. of Medicinal Chemistry, 1965, v. 18, p. 356.
- [4] Kayoko O., Masarumi W., Mitsuru K., Giichi G., Yasiko A. // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1982, v. 30, Issue 8, p. 2797.
- [5] Kamitori V., Hojo M., Masuda R., Izumi T., Tsukamoto S. // J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 4161.
- [6] Oscar G., Ernesto N., Fernando A. // Tetrahedron Letters, 2003, v. 44, Issue 28, p. 5319.
- [7] Yamashita M., Ono Y., Tawada H. // Tetrahedron, 2004, v. 60, Issue 12, p. 2843.
- [8] Бабалян А.Т., Инджикян М.Г. // ДАН Арм.ССР, 1959, т. 28, с. 67.
- [9] Рстакян В.И. // ЖОХ, 2011, т. 81, вып. 8, с. 1405. Rstakyan V.I. // Russ. J. Gen. Chem., 2011, v. 81, Issue 8, p. 1747. doi 10.1134/S1070363211080330.
- [10] Закарян Г. Б., Айюцян С.С., Аттарян О. С., Асратян Г. В. // ЖОХ, 2016, т. 86, №5, с. 859. // Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V. // Russ. J. Chem., 2016, v. 86, №2, p. 414, doi 10.1134/S1070363216020377.
- [11] Асратян А.Г., Алексанян А.Г., Хачатрян А.Н., Закарян Г.Б., Айюцян С.С., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. // ХГС, 2018, т. 54(7), с. 751 // Hasratyan A.H., Alexanyan A.G., Khachatryan H.N., Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Danagulyan G.G., Attaryan H.S. // Chem. Heterocycl. Comp., 2018, v. 54, №7, p. 751, doi 10.1007/s10593-018-2342-7.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
РЯДА АМИДОВ, АМИНОАМИДОВ И ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ
4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРАН-
4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН, Р. Э. МАРКАРЯН, А. А. АГЕКЯН, Р. Е. МУРАДЯН,
Г. С. МКРТЧЯН и Н. С. МИНАСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Поступило 6 V 2019

Взаимодействием хлорангидрида 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты с гетероциклическими, гетерилалкил-, арил- и арилалкиламинами синтезирован ряд амидов, а реакцией с *N,N*-диметил- и гетерилпропиламинами – аминокнами. Конденсацией того же хлорангидрида с этиловым эфиром *l*-аминобензойной кислоты синтезирован этиловый эфир 4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензойной кислоты, переведённый щелочным гидролизом в соответствующую амидокислоту. Взаимодействием хлорангидрида последней с рядом аминов получены целевые диамида. Изучена антиаритмическая активность полученных соединений.

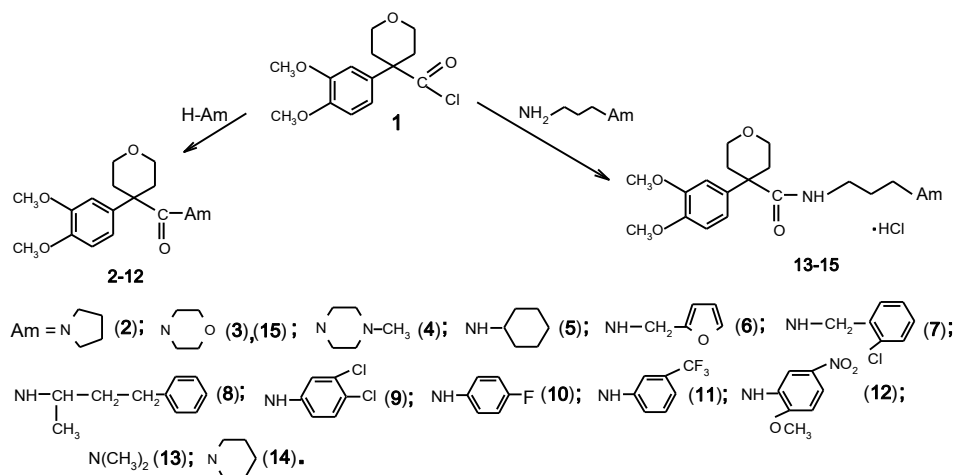
Библ. ссылок 14.

Большое число препаратов, вошедших в медицинскую практику, содержит фармакофорную амидную группу в сочетании с ароматическими и гетероциклическими системами [1-3]. Ранее нами был осуществлен синтез и изучена биологическая активность большого класса различных амидов в ряду азот- и кислородсодержащих гетероциклов и, в частности, среди производных с тетрагидропирановым фрагментом [4-6].

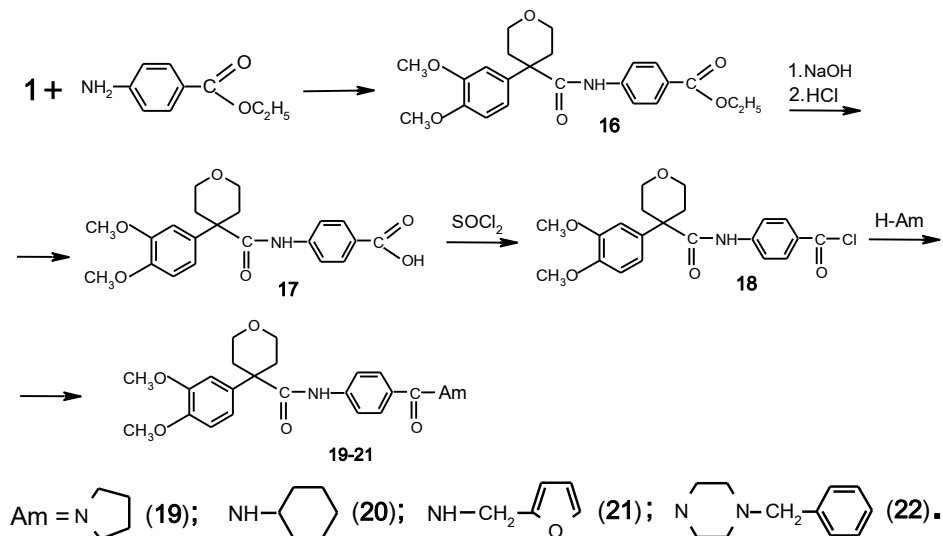
Представленная работа, являющаяся продолжением ранее проведённых исследований [7-9], посвящена синтезу ряда амидов, аминокнами и диамида на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-

пиран-4-карбоновой кислоты с целью изучения их фармакологической активности.

В качестве ключевого соединения в синтезе намеченных структур использован хлорангидрид 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты (**1**) [10]. Взаимодействием последнего с арилалкил-, гетерил- и гетерилалкиламинами, а также с замещёнными анилинами синтезированы целевые 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамиды (**2-12**) с выходами 70-85%, а реакцией того же хлорангидрида с некоторыми диаминами с 70-78% выходами получены соответствующие аминокамиды, охарактеризованные в виде гидрхлоридов (**13-15**).



Известно, что фрагмент *n*-аминобензойной кислоты в структуре лекарственных средств часто является активным началом и определяет их фармакологическую активность [5, 11-13]. С целью синтеза новых биологически активных соединений, а также для выявления связи между их строением и биологической активностью осуществлен синтез диамидов, включающих, наряду с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пирановым фрагментом, остаток *n*-аминобензойной кислоты. Конденсацией хлорангидрида **1** с этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты (анестезином) получен этиловый эфир 4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбониламино]бензойной кислоты (**16**). Щелочным гидролизом последнего в водно-спиртовой среде с выходом порядка 87% синтезирована амидокислота **17**, в ЯМР-спектре которой отсутствуют сигналы протонов сложноэфирной группы. Реакцией с хлористым тионил амидокислота **17** переведена в хлорангидрид **18**, взаимодействием которого с пирролидином, циклогексил- и фурфурил-аминами, а также с *N*-бензилпиперазином синтезированы целевые диамиды **19-21** с выходами 70-75%.



Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H-спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией (ТСХ).

Изучено антиаритмическое действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у наркотизированных белых нелинейных крыс обоего пола массой 220-250 г [14]. Антиаритмическое действие веществ оценивали по их способности восстанавливать нормальный синусовый ритм, предупреждать гибель животных при использовании аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг внутривенно). Эксперименты показали, что исследуемые соединения не проявляют достаточно выраженного антиаритмического действия на данной модели аритмии. Только у двух бензамидов **9** и **11** наблюдалась слабая антиаритмическая активность: в дозе 5 мг/кг они предупреждали гибель подопытных крыс в 25 и 50% опытов, соответственно, восстанавливая нормальный синусовый ритм через 3-4 мин после применения аритмогена. В контрольных опытах наблюдалась 90-100% гибель животных.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на Varian "Mercury-300" в DMSO-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боззиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254", проявитель – пары йода.

Хлорангидрид 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты 1 получен по [10].

Общая методика получения амидов 2-12. К раствору 0.005 моля соответствующего амина и 0.39 г (0.005 моля) безводного пиридина в

100 мл абс. бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1.42 г (0.005 моля) хлорангидрида **1** в 80 мл абс. бензола. Кипятят при перемешивании 7 ч. По охлаждении реакционную смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 2. Слои отделяют, бензольный промывают водой, затем 5% раствором NaOH и снова водой. Бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон, 3:1.

[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](пирролидин-1-ил)метанон (2). Выход 76.3%, т.пл. 128-130°C, R_f 0.53. Найдено, %: C 67.59; H 7.63; N 4.22. $C_{18}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: C 67.71; H 7.84; N 4.39. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.55-1.76 (м, 4H, 2NCH₂CH₂); 1.80-1.93 (м, 2H, CH₂) и 2.17-2.25 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.21-3.55 (м, 4H, 2NCH₂); 3.58-3.67 (м, 2H, OCH₂) и 3.70-3.85 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.67 (д, 1H, $J = 2.0$), 6.73 (дд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.0$) и 6.80 (д, 1H, $J = 8.3$, C₆H₃).

[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](морфолин-о)метанон (3). Выход 79.5%, т.пл. 146-148°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 64.32; H 7.28; N 4.03. $C_{18}H_{25}NO_5$. Вычислено, %: C 64.48; H 7.46; N 4.18. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.86-1.98 (м, 2H, CH₂) и 2.10-2.16 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.20-3.37 (м, 8H, C₄H₈NO); 3.59-3.68 (м, 2H, OCH₂) и 3.71-3.75 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.68 (д, 1H, $J = 2.1$), 6.75 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.1$) и 6.82 (д, 1H, $J = 8.4$, C₆H₃).

[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](4-метилпиперазин-1-ил)метанон (4). Выход 67.8%, т.пл. 141-142°C, R_f 0.45. Найдено, %: C 65.29; H 7.83; N 7.89. $C_{19}H_{28}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.52; H 8.05; N 8.05. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.89 (м, 2H, CH₂) и 2.12 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.01 (ш.с, 4H) и 3.27 (ш.с, 4H, 4NCH₂); 2.09 (с, 3H, NCH₃); 3.60 (м, 2H, OCH₂) и 3.74 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.65 (д, 1H, $J = 2.2$), 6.73 (дд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.2$) и 6.81 (д, 1H, $J = 8.3$, C₆H₃).

N-Циклогексилтетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (5). Выход 91.5%, т.пл. 123-124°C, R_f 0.49. Найдено, %: C 69.0; H 8.25; N 3.96. $C_{20}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: C 69.16; H 8.38; N 4.03. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.02-1.16 (м, 3H), 1.21-1.38 (м, 2H) и 1.55-1.71 (м, 5H, C₆H₁₁); 1.78-1.89 (м, 2H, CH₂) и 2.23-2.29 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.58 (м, 1H, CH); 3.61-3.68 (м, 2H, OCH₂) и 3.71-3.76 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.68 (д, 1H, $J = 8.0$, NH); 6.73 (д, 1H, $J = 2.2$), 6.78 (дд, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.2$) и 6.83 (д, 1H, $J = 8.4$, C₆H₃).

N-(Фуран-2-ил-метил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (6). Выход 74.5%, т.пл. 109-110°C, R_f 0.43. Найдено, %: C 65.91; H 6.49; N 3.85. $C_{19}H_{23}NO_5$. Вычислено, %: C 66.09;

H 6.67; N 4.07. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.80 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 4.0$, CH₂), 1.85 (дд, 1H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 4.0$, CH₂) и 2.42 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.48 (м, 2H, OCH₂) и 3.71 (дт, 2H, $J_1 = 11.5$, $J_2 = 3.7$, OCH₂, C₅H₈O); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 4.24 (д, 2H, $J = 5.8$, NCH₂); 5.91 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.9$, H (3) Fur.); 6.23 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.8$, H (4) Fur.); 6.80 (м, 1H), 6.82 (м, 1H) и 6.85 (м, 1H, C₆H₃); 7.31 (дд, 1H, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 0.9$, H (5) Fur.); 7.73 (т, 1H, $J = 5.8$, NH).

N-(2-Хлорбензил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (7). Выход 76.8%, т.пл. 132-133°C, R_f 0.48. Найдено, %: C 64.56; H 5.92; Cl 8.93; N 3.38. C₂₁H₂₄ClNO₄. Вычислено, %: C 64.70; H 6.16; Cl 9.11; N 3.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3354 (NH); 1675 (C=O); 1580 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.95-2.03 (м, 2H, CH₂) и 2.09-2.28 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.48 (д, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); 3.51-3.60 (м, 2H, OCH₂) и 3.68-3.78 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.89-6.95 (м, 3H, C₆H₃); 7.27-7.34 (м, 1H), 7.38-7.45 (м, 1H), 7.54-7.58 (м, 1H) и 7.69-7.74 (м, 1H, C₆H₄); 7.50 (уш.т, 1H, $J = 6.5$, NH).

N-(4-Фенилбутан-2-ил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (8). Выход 63.2%, т.пл. 96-97°C, R_f 0.43. Найдено, %: C 72.22; H 7.65; N 3.43. C₂₄H₃₁NO₄. Вычислено, %: C 72.54; H 7.81; N 3.53. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.03 (д, 3H, $J = 6.6$, CHCH₃); 1.62 (м, 2H, CHCH₂); 1.82 (м, 2H, CH₂) и 2.45 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.35 (т, 2H, $J = 8.0$, ArCH₂); 3.53 (м, 2H, OCH₂) и 3.74 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.88 (м, 1H, CHCH₃); 6.80 (м, 1H), 6.85-6.92 (м, 3H), 6.98 (м, 2H), 7.07 (м, 1H) и 7.17 (м, 2H, Ar и NH).

N-(3,4-Дихлорфенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (9). Выход 88.2%, т.пл. 155-157°C, R_f 0.47. Найдено, %: C 58.37; H 5.11; Cl 17.03; N 3.28. C₂₀H₂₁Cl₂NO₄. Вычислено, %: C 58.55; H 5.16; Cl 17.28; N 3.41. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.83-1.94 (м, 2H, CH₂) и 1.97-2.07 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH₂) и 3.69-3.78 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.83 (д, 1H, $J = 2.2$), 6.98 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.2$) и 7.04 (д, 1H, $J = 8.2$, C₆H₃C); 7.15-7.21 (м, 3H, C₆H₃N); 8.12 (уш.с, 1H, NH).

N-(4-Фторфенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (10). Выход 82.5%, т.пл. 149-150°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 66.73; H 6.02; F 4.85; N 3.82. C₂₀H₂₂FNO₄. Вычислено, %: C 66.85; H 6.13; F 5.02; N 3.90. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3354 (NH); 1685 (C=O); 1595 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.91 (дд, 1H, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 4.0$, CH₂), 1.96 (дд, 1H, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 4.0$, CH₂) и 2.56 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.57 (м, 2H, OCH₂) и 3.79 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.83 (д, 1H, $J = 8.3$), 6.89-6.98 (м, 4H) и 7.53-7.60 (м, 2H, Ar); 8.97 (с, 1H, NH).

***N*-[3-(Трифторметил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (11).** Выход 85.2%, т.пл. 148-149°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 61.48; Н 5.23; F 13.81; N 3.37. $C_{21}H_{22}F_3NO_4$. Вычислено, %: С 61.61; Н 5.42; F 13.92; N 3.42. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.82-1.93 (м, 2H, CH₂) и 2.37-2.45 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.52 (м, 2H, OCH₂) и 3.73 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.85 (д, 1H, $J = 8.5$), 6.93-7.05 (м, 4H), 7.58 (м, 1H) и 7.69 (м, 1H, Ar); 8.92 (с, 1H, NH).

***N*-(2-Метокси-4-нитрофенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (12).** Выход 87.3%, т.пл. 154-156°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 60.39; Н 5.51; N 6.56. $C_{21}H_{24}N_2O_7$. Вычислено, %: С 60.58; Н 5.77; N 6.73. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3420 (NH); 1680 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 2.04-2.14 (м, 2H, CH₂) и 2.41-2.51 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.67-3.74 (м, 4H, 2OCH₂, C₅H₈O); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 3.83 (с, 3H, OCH₃); 3.90 (с, 3H, OCH₃); 6.88-6.98 (м, 3H, C₆H₃C); 7.07 (д, 1H, $J = 9.1$), 7.94 (дд, 1H, $J_1 = 9.1$, $J_2 = 2.8$) и 8.90 (д, 1H, $J = 2.8$, C₆H₃N); 8.04 (уш.с, 1H, NH).

Общая методика получения гидрохлоридов aminoамидов 13-15. К раствору 0.005 моля соответствующего амина и 0.39 г (0.005 моля) безводного пиридина в 100 мл сухого хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1.42 г (0.005 моля) хлорангидрида **1** в 80 мл сухого хлороформа. Кипятят при перемешивании 7 ч. По охлаждении к реакционной смеси приливают 5% раствор NaOH, слои отделяют и органический слой промывают водой. Остаток после отгона хлороформа растворяют в абс. эфире и действием эфирного раствора HCl получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из этанола. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон (1:1), в присутствии паров аммиака.

Гидрохлорид *N*-[3-(диметиламино)пропил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (13). Выход 78.5%, т.пл. 184-185°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 58.75; Н 7.93; Cl 8.21; N 7.09. $C_{19}H_{31}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 58.98; Н 8.06; Cl 9.16; N 7.24. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.74-1.92 (м, 4H, CH₂, C₅H₈O и CCH₂C); 2.51 (с, 6H, 2NCH₃); 2.53-2.61 (м, 4H, CH₂, C₅H₈O и NCH₂); 3.17 (кв, 2H, $J = 6.1$, NHCH₂); 3.44-3.54 (м, 2H, OCH₂) и 3.69-3.76 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 6.83 (д, 1H, $J = 8.5$), 6.89 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.1$) и 6.99 (д, 1H, $J = 2.1$, C₆H₃); 7.88 (т, 1H, $J = 6.1$, NH); 11.19 (ш.с, 1H, HCl).

Гидрохлорид тетрагидро-4-(3, 4-диметоксифенил)-*N*-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-2*H*-пиран-4-карбоксамид (14). Выход 73.4%, т.пл. 105-106°C, R_f 0.48. Найдено, %: С 61.73; Н 8.48; Cl 8.05; N 6.47. $C_{22}H_{35}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 61.88; Н 8.57; Cl 8.26; N 6.56. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.68-1.87 (м, 8H, CH₂) и 2.45-2.52 (м, 2H, CH₂,

C_5H_8O и β , β' , γ - CH_2 , $C_5H_{10}N$); 1.95-2.14 (м, 2H, $CCCH_2C$); 2.58-2.67 (м, 4H, α , α' - CH_2 , $C_5H_{10}N$); 3.10 (кв, 2H, $J = 5.9$, $NHCH_2$); 3.18-3.27 (м, 2H, NCH_2); 3.45-3.56 (м, 2H, OCH_2) и 3.72-3.76 (м, 2H, OCH_2 , C_5H_8O); 3.79 (с, 3H, OCH_3); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 6.80 (д, 1H, $J = 8.3$), 6.86 (дд, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.1$) и 6.95 (д, 1H, $J = 2.1$, C_6H_3); 7.87 (т, 1H, $J = 5.9$, NH), 11.20 (ш.с, 1H, HCl).

Гидрохлорид тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-морфолинпропил)-2H-пиран-4-карбоксамид (15). Выход 70.3%, т.пл. 112-113°C, R_f 0.46. Найдено, %: C 58.68; H 7.61; Cl 7.98; N 6.48. $C_{21}H_{33}ClN_2O_5$. Вычислено, %: C 58.80; H 7.75; Cl 8.27; N 6.53. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.55-1.64 (м, 2H, CH_2 , $CCCH_2C$); 1.82-1.93 (м, 2H, CH_2) и 1.97-2.08 (м, 2H, CH_2 , C_5H_8O); 2.32-2.40 (м, 6H, $3NCH_2$); 3.15 (кв, 2H, $J = 6.5$, $NHCH_2$); 3.42-3.53 (м, 2H, OCH_2 , C_5H_8O); 3.56-3.62 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 3.71-3.77 (м, 2H, OCH_2 , C_5H_8O); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 6.78 (д, 1H, $J = 8.5$), 6.85 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.2$) и 6.96 (д, 1H, $J = 2.2$, C_6H_3); 7.65 (уш.т, 1H, $J = 6.5$, NH); 11.19 уш.с (1H, HCl).

Этил-4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензоат (16). К раствору 12.4 г (0.075 моля) анестезина и 7.1 г (0.07 моля) триэтиламина в 100 мл абс. бензола прибавляют по каплям при перемешивании 20.0 г (0.07 моля) хлорангидрида **1** в 100 мл абс. бензола. Кипятят 6 ч и по охлаждении к реакционной смеси приливают 50 мл воды. Бензольный слой промывают 15% раствором соляной кислоты, водой, затем 10% раствором едкого натра и снова водой. Остаток после отгона бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. Выход 27.15 г (93.5 %), т.пл. 152-153°C, R_f 0.58 (бензол – ацетон, 4:1). Найдено, %: C 66.75; H 6.27; N 3.28. $C_{23}H_{27}NO_6$. Вычислено, %: C 66.83; H 6.54; N 3.39. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.37 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.97-2.02 (м, 2H, CH_2) и 2.52-2.62 (м, 2H, CH_2 , C_5H_8O); 3.53-3.63 (м, 2H, OCH_2) и 3.74-3.81 (м, 2H, OCH_2 , C_5H_8O); 3.77 (с, 3H, OCH_3); 3.81 (с, 3H, OCH_3); 4.29 (кв, 2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.81-6.85 (м, 1H) и 6.90-6.94 (м, 2H, C_6H_3); 7.70-7.74 (м, 2H) и 7.82-7.87 (м, 2H, C_6H_4); 9.13 (уш.с, 1H, NH).

4-[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил-амино]бензойная кислота (17). Смесь из 27.0 г (0.065 моля) амидоэфира **16**, 22 мл 20% водного раствора едкого натра и 5 мл этанола кипятят при перемешивании до прозрачности раствора (~2 ч). По охлаждении к реакционной смеси добавляют 50 мл бензола, перемешивают и отделяют слои. Водный слой подкисляют 15% раствором соляной кислоты до кислой реакции, фильтруют, промывая осадок на фильтре водой. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 22.0 г (87.5%), т.пл. 165-167°C, R_f 0.41 (бензол – ацетон, 1:5). Найдено, %: C 65.38; H 5.93; N 3.41. $C_{21}H_{23}NO_6$. Вычислено, %: C 65.44; H 6.05; N 3.63. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.90-2.03 (м, 2H, CH_2) и 2.53-2.63 (м, 2H, CH_2 , C_5H_8O); 3.53-

3.63 (м, 2H, OCH₂) и 3.74-3.84 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.83 (д, 1H, $J = 8.2$) и 6.90-6.95 (м, 2H, C₆H₃); 7.67-7.72 (м, 2H) и 7.81-7.86 (м, 2H, C₆H₄); 9.13 (уш.с, 1H, NH); 12.21 (ш.с, 1H, COOH).

4-[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензоилхлорид (18). К 9.7 г (0.025 моля) амидокислоты **17** в 100 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 5.0 г (0.03 моля) SOCl₂ в 30 мл сухого хлороформа и оставляют на ночь. Кипятят 6 ч, отгоняют растворитель и остаток кристаллизуют из эфира. Выход 9.0 г (90.0%), т.пл. 102-103°C.

Общая методика получения диамидов 19-22. К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля сухого пиридина в 80 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 1.62 г (0.004 моля) хлорангидрида **18** в 50 мл сухого хлороформа и кипятят 6 ч. К реакционной смеси приливают 10 мл 15% раствора HCl, встряхивают и отделяют слои. Органический слой промывают водой, 10% раствором NaOH и снова водой. Остаток после отгона хлороформа кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из ацетона. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон, 1:3.

N-[4-((Пирролидин-1-ил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (19). Выход 76.2%, т.пл. 183-185°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 68.32; Н 6.77; N 6.21. C₂₇H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.90; N 6.39. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.84-2.01 (м, 6H, CH₂, C₅H₈O и 2NCH₂CH₂); 2.54-2.63 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.43-3.52 (м, 4H, 2NCH₂); 3.53-3.63 (м, 2H, OCH₂) и 3.75-3.83 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 6.83 (д, 1H, $J = 8.2$) и 6.91-6.96 (м, 2H, C₆H₃); 7.36-7.40 (м, 2H) и 7.62-7.67 (м, 2H, C₆H₄); 9.04 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-(Циклогексилкарбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (20). Выход 75.8%, т.пл. 181-182°C, R_f 0.72. Найдено, %: С 69.38; Н 7.23; N 5.93. C₂₇H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: С 69.50; Н 7.35; N 6.00. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.12-1.43 (м, 5H) и 1.58-1.78 (м, 5H, C₆H₁₁); 1.80-1.90 (м, 2H, CH₂) и 2.28-2.34 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.51-3.68 (м, 2H, OCH₂) и 3.72-3.76 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.56 (м, 1H, CH); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.82 (д, 1H, $J = 8.8$) и 6.93-6.97 (м, 2H, C₆H₃); 7.52-7.58 (м, 2H) и 7.68-7.76 (м, 2H, C₆H₄); 8.48 (уш.с, 1H, NH); 9.02 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-((Фуран-2-ил-метил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (21). Выход 74.5%, т.пл. 156-157°C, R_f 0.65. Найдено, %: С 67.11; Н 5.93; N 5.98. C₂₆H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: С 67.23; Н 6.08; N 6.03. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.90-2.02 (м, 2H, CH₂) и 2.53-2.63 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.53-3.63 (м, 2H, OCH₂) и 3.75-3.83 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H,

OCH₃); 4.45 (д, 2H, $J = 5.7$, NHCH₂); 6.20 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.8$, H (3) Fur.); 6.30 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.8$, H (4) Fur.); 6.83 (д, 1H, $J = 8.9$) и 6.90-6.96 (м, 2H, C₆H₃); 7.38 (дд, 1H, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 0.8$, H (5) Fur.); 7.60-7.66 (м, 2H) и 7.75-7.80 (м, 2H, C₆H₄); 8.53 (уш.т, 1H, $J = 5.7$, NH); 9.07 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-((N-Бензилпиперазин-1-ил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (22). Выход 72.3%, т.пл. 177-178°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 70.45; Н 6.72; N 7.65. C₃₂H₃₇N₃O₅. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.86; N 7.73. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.95 (м, 2H, CH₂) и 2.58 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.38 (м, 4H) и 3.46-3.55 (м, 6H, 5NCH₂); 3.58 (м, 2H, OCH₂) и 3.77 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.78 (д, 1H, $J = 8.6$) и 6.88-6.98 (м, 2H, C₆H₃); 7.18-7.32 (м, 5H, C₆H₅); 7.42 (м, 2H) и 7.68 (м, 2H, C₆H₄); 9.08 (уш.с, 1H, NH).

4-(3, 4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈ-2H-ՊԻՐԱՆ-4-ԿԱՐԲՔՈՆԱՄԻԴ ՆԻՍԻՆԱՄԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ԴԻԱՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆԻՐԱՆՑ ՆԱԿԱՐԻԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱԴԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՐԱԴՅԱՆ,
Գ. Ս. ՄԿՐՏՉՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրո-2H-պիրան-4-կարբոնամիդի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ հետերոցիկլիկ, հետերիլալիլ-, արիլ- և արիլալիլամինների հետ ստացված են մի շարք ամիններ: Նույնքլորանհիդրիդի ռեակցիայով N, N-դիմեթիլ- և հետերիլպրոպիլամինների հետ սինթեզված են համապատասխան ամինոամիդներ, իսկ կոնդենսցիայով ք-ամինաբենզոյական թթվի էթիլէթերի հետ ստացված է 4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրո-2H-պիրան-4-կարբոնիլամինո)բենզոյական թթվի էթիլէթերը, որը ենթարկվել է հիմնային հիդրոլիզի, ինչի արդյունքում սինթեզված է համապատասխան ամիդաթթուն: Վերջինիս քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ մի շարք ամինների հետ ստացված են նպատակային դիամիդներ:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակաարիթմիկ ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF AMIDES, AMINOAMIDES AND DIAMIDES ON THE BASIS OF 4-(3,4-DIMETOXYPHENYL)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-CARBOXYLIC ACID

**Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, A. A. AGHEKYAN, R. E. MURADYAN,
G. S. MKRTCHYAN and N. S. MINASYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Interest in derivatives of pharmacophoramides with aromatic and heterocyclic systems is determined by their high and diverse pharmacological activity. With a view

to reveal effective biologically active substances in this series, in the present study the synthesis of new amides has been described.

As acid-component 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid and 4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonylamino]benzoic acid were used. By interaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid chloride with heterocyclic-, heterylalkyl-, aryl- and arylalkylamines a series of different new amides were obtained. By reaction of the above-mentioned chloride with the *N*, *N*-dimethyl- and heterylpropylamines corresponding aminoamides were synthesized.

In order to investigate the structure-activity relationship, new aminoamides with the fragment of *p*-aminobenzoic acid were synthesized. The reaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid chloride with *p*-aminobenzoic ethyl ester afforded the corresponding 4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carbonylamino]benzoic ethyl ester. The latter was transformed to the corresponding amidoacid by alkaline hydrolysis. By condensation of amidoacid chloride with a number of amines corresponding diamides were synthesized. The antiarhythmic activity of synthesized compounds has been researched.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by physicochemical methods and thin-layer chromatography.

ЛИТЕРАТУРА

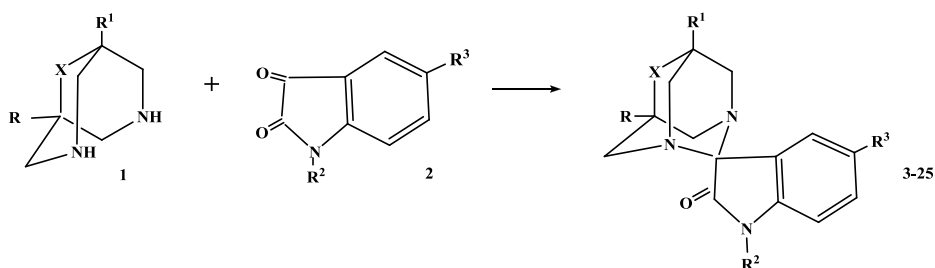
- [1] Бояришинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А., Коньшина Т.А., Ухов С.В. // Фундаментальные исследования, 2015, №2, с.1715.
- [2] Курбатов Е.Р., Чупина Т.А., Коркодинова Л.М., Котегов В.П., Власова Н.А., Визгунова О.Л. // Хим.-фарм. ж., 2014, т. 48, №10, с.37.
- [3] Агекян А.А., Мкрян Г.Г. // ЖОХ, 2015, т. 85, №5, с. 760.
- [4] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Минасян Н.С. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 229.
- [5] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э. А., Норавян О.С., Минасян Н.С. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 92.
- [6] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [7] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [8] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э. А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №2, с. 215.
- [9] Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А., Маркарян К.Ж. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 139.
- [10] Хоренян Г.А., Арустамян Ж.С., Акопян Н.Е., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №6, с. 486.
- [11] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 309, 382.
- [12] Лениджер А. Биохимия, Мир, 1976, т. 2, с. 628.
- [13] Жакина А.Х., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Курапова М.Ю. // ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 6, с. 1026.
- [14] Миронов А.Н. / В сб. "Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств." Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 387.

340

Представлялось интересным синтезировать спирособъединения методом конденсации диазабициклононанов с функционально замещенными производными изатина и исследовать их биологическую активность.

Учитывая то обстоятельство, что изатин, в зависимости от условий проведения реакции, реагирует с бициклононанами по-разному, образуя спиро- или монозамещенные продукты [4], реакции нами проводились в этаноле при кипячении, исключая возможность получения монопродуктов.

Таким образом, используя в качестве исходных соединений 1,5-диалкил-9-гидрокси- и 9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны, а в качестве кетонов – замещенные изатины [5,6], синтезирован ряд соответствующих спирособъединений 3-25 и исследована их антибактериальная активность.



X = O, R = R¹ = C₂H₅, R² = R³ = CH₃ (3); R = R¹ = R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (4); R = R¹ = C₂H₅, R² = C₃H₇, R³ = CH₃ (5); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = H (6); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₃, R³ = H (7); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = CH₃ (8); R = CH₃, R¹ = R² = C₂H₅, R³ = H (9); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₃, R³ = Br (10); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = C₃H₇, R³ = Br (11); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (12); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = H, R³ = CH₃ (13); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₃, R³ = H (14); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = R³ = CH₃ (15); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = H (16); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₃, R³ = Br (17); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = Br (18); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (19); R = CH₃, R¹ = R² = C₃H₇, R³ = H (20); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (21); R = R¹ = C₃H₇, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (22); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (23); R = CH₃, R¹ = R² = C₃H₇, R³ = CH₃ (24); X = OH, R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = H (25).

Антибактериальную активность соединений изучали по методу “диффузии в агаре” [7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные микробы – *Staphylococcus aureus* 209 p, *B. Subtiles*, и грамотрицательные палочки – *Shigella flexneri* 6858, *E-coli* 0-55. Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов наносили растворы веществ в объеме 0.1 мл. Учет ре-

зультатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фурадонин [8].

Исследования показали, что все испытуемые вещества, за исключением соединений **13**, **22**, проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-15 мм. При этом по действию на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы они отличаются между собой. Так, соединения **3-6**, **15**, **17**, **19**, **23** угнетают рост всех использованных микроорганизмов, соединения **9-11**, **21** подавляют рост только грамположительных микробов, а соединение **24** проявляет активность в отношении грамотрицательных штаммов. Однако изученные вещества по активности значительно уступают контрольному препарату фурадонину ($d = 23-26$ мм). Лишь можно отметить, что соединения, в структуре которых в положении 5 изатинового фрагмента метильная группа, активны в отношении грамотрицательных, а в случае атома брома – в отношении грамположительных микроорганизмов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian “Mercury-300” (300 МГц) в $\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах пропанол–вода, 7:3 (А), бутанол–насыщ. NH_3 (Б). Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Общая методика получения 6-гидрокси-, 6-оксо-5,7-диалкил-2-спиро-1,3-диазаадамантанов (3-25). К спиртовому раствору 5 ммоль соответствующих 1,5-диалкил-3,7-диазабисцикло/3.3.1/нонанов прибавляют 5 ммоль соответствующего изатина. Реакционную смесь кипятят до окончания реакции 6-10 ч. Контроль проводят по ТСХ. После удаления спирта образовавшиеся кристаллы фильтруют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (3). Выход 2.7 г (76%), R_f 0.58 (А), т.пл. 210-211°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.88-1.08 м (6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.41-1.60 м (4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.42 с (3H, N- CH_3); 2.62 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH $_2$); 2.81 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH $_2$); 3.22 с (3H, CH $_3$); 4.18 дд (2H, $J = 2.4, 1.4$, NCH $_2$); 4.76 дд (2H, $J = 2.4, 1.4$, NCH $_2$); 6.85 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.2 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.61 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.0, 21.0,

23.0, 23.4, 25.5, 39.9, 40.0, 46.1, 46.4, 55.6, 57.4, 77.4, 108.1, 127.0, 128.8, 129.3, 129.7, 140.7, 169.8, 209.3. Найдено, %: С 71.45; Н 7.73; N 11.75. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.38; Н 7.64; N 11.89.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (4). Выход 2.6 г (73.6%), R_f 0.61 (А), т.пл. 174-175°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 0.94 тк (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.05 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.25 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.4-1.58 м (4H, $2 \times CH_2CH_3$); 2.40 с (3H, NCH_2CH_3); 2.61 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2CH_3); 2.78 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.78 дд (2H, $J = 7.5$, 1.2, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.74 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 6.85 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.10 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.62 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.2, 11.7, 20.9, 23.0, 23.4, 33.7, 40.1, 46.1, 46.4, 55.7, 57.4, 77.2, 95.4, 108.1, 127.3, 129.0, 129.3, 129.5, 139.7, 169.7, 209.3. Найдено, %: С 72.03; Н 8.01; N 11.3. $C_{22}H_{29}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.93; Н 7.90; N 11.44.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (5). Выход 2.8 г (74.5%), R_f 0.56 (А), т.пл. 139-140°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 0.86-1.05 м (9H, $3 \times CH_3$); 1.41-1.58 м (4H, $2 \times CH_2CH_3$); 1.68 к (2H, $J = 7.5$, $CH_2CH_2CH_3$); 2.41 с (3H, CH_3); 2.61 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 2.78 уш.д (2H, $J = 12.8$, $CH_2CH_2CH_3$); 3.68 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.74 дд (2H, $J = 2.4$, 1.2, NCH_2); 6.85 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.18 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.62 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.2, 10.8, 19.8, 20.9, 23.0, 23.4, 38.9, 40.4, 46.1, 46.4, 55.7, 57.4, 77.2, 95.4, 108.2, 127.1, 128.9, 129.2, 129.4, 140.1, 169.9, 209.3. Найдено, %: С 72.53; Н 8.22; N 10.90. $C_{23}H_{31}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.44; Н 8.13; N 11.02.

2-Спиро-(2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамantan (6). Выход 2.5 г (67.5%), R_f 0.48 (Б), т.пл. 130-131°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 0.88-0.98 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.42-1.60 м (2H, CH_2CH_3); 2.56-2.61 м (2H, NCH_2); 2.75 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 4.15 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 4.68-4.80 м (2H, NCH_2); 6.88 ддд (1H, $J = 8.0$, 7.0, 1.1, H-аром); 7.01 ддд (1H, $J = 8.0$, 7.0, 1.2, H-аром); 7.28 дд (1H, $J = 5.8$, 5.9, H-аром), 7.78 уш.д (1H, $J = 12.8$, H-аром); 10.78 уш.д (1H, $J = 12.9$, NH). Найдено, %: С 69.54; Н 6.88; N 13.35. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 69.4; Н 6.75; N 13.50.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамantan (7). Выход 2.4 г (73.8%), R_f 0.51 (А), т.пл. 225-226°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\mu$: 0.88-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.41-1.59 м (2H, CH_2CH_3); 2.62 д (2H, $J = 8.1$, 3.4, NCH_2); 2.76 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.25 с (3H, $N-CH_3$); 4.18 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.65 ддд (2H, $J = 12.9$, 12.8,

1.2, NCH₂); 7.02-7.12 м (2Н, Н-аром); 7.4 т (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.82 д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром). Найдено, %: С 70.28; Н 7.19; N 12.80. C₁₉H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С 7.07; Н 6.75; N 12.92.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамantan (8). Выход 2.5 г (70.8%), R_f 0.72 (А), т.пл. 212-213°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1605 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.95-1.05 м (6Н, 2×CH₃); 1.47-1.58 м (2Н, CH₂CH₃); 2.41 с (3Н, CH₃); 2.62 дд (2Н, $J = 12.8$, 3.4 NCH₂); 2.82 уш.д (2Н, $J = 14.5$, NCH₂); 3.2 с (3Н, CH₃); 4.17 дд (2Н, $J = 14.5$, 3.4, NCH₂); 4.72 дд (2Н, $J = 13.8$, 3.4, NCH₂); 6.82 д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.2 д (1Н, $J = 8.0$, Н-аром); 7.63 д (1Н, $J = 7.6$, Н-аром). Найдено, %: С 70.82; Н 7.75; N 12.28. C₂₀H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 70.69; Н 7.66; N 12.39.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (9). Выход 2.4 г (70.8%), R_f 0.75 (А), т.пл. 178-179°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.98-1.08 м (6Н, 2×CH₃); 1.22-1.31 м (3Н, CH₃); 1.42-1.60 м (2Н, CH₂CH₃); 2.62 дд (2Н, $J = 12.8$, 3.4, NCH₂); 2.84 д (2Н, $J = 14.5$, NCH₂); 3.78 дд (2Н, $J = 7.8$, 8.2, NCH₂); 4.18 дд (2Н, $J = 14.5$, 3.4, NCH₂); 4.74 ддд (2Н, $J = 8.1$, 7.8, 3.4, NCH₂); 7.18 тд (2Н, $J = 7.8$, 8.2, Н-аром); 7.38 дд (1Н, $J = 7.8$, 3.4, Н-аром); 7.84 д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.9, 7.3, 11.6, 15.6, 23.0 и 23.3, 33.7, 43.8 и 44.1, 46.0 и 46.3, 55.6, 57.5 и 57.7, 59.2, 76.9, 108.4, 120.8, 120.9, 127.1, 127.2, 128.0 и 129.1, 142.0, 169.6, 209.1, 209.2. Найдено, %: С 70.91; Н 7.18; N 12.25. C₂₀H₂₅N₂O₃. Вычислено, %: С 70.79; Н 7.07; N 12.38.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (10). Выход 2.7 г (67.1%), R_f 0.75 (А), т.пл. 245-246°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (аром); 1590 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.82-1.08 м (6Н, 2×CH₃); 1.40-1.61 м (2Н, CH₂CH₃); 2.61 дд (2Н, $J = 5.9$, 1.4, NCH₂); 2.85 дд (2Н, $J = 12.8$, 1.2, NCH₂); 3.21 с (3Н, N-CH₃); 4.08 ддд (2Н, $J = 5.8$, 5.9, 8.1, NCH₂); 4.76 ддд (2Н, $J = 12.9$, 12.8, 2.4, NCH₂); 6.98 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.58 д (1Н, $J = 5.8$, Н-аром); 7.88 д (1Н, $J = 12.8$, Н-аром). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.9 и 7.0, 15.5 и 15.8, 22.9, 23.4, 25.6, 40.1, 43.7 и 43.8, 43.9, 46.1, 55.5, 57.5 и 59.2, 77.2 и 77.3, 110.3, 113.1, 126.6 и 126.7, 130.5 и 130.6, 132.0 и 132.1, 142.2 и 142.3, 169.4, 208.7 и 208.8. Найдено, %: С 76.62; Н 5.60; N 10.40. C₁₉H₂₂BrN₃O₂. Вычислено, %: С 76.52; Н 5.48; N 10.49.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (11). Выход 3.1 г (71.6%), R_f 0.75 (А), т.пл. 230-232°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1613 (аром); 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.86-1.12 м (9Н, 3×CH₃); 1.41-1.78 м (4Н, CH₂); 2.62 дд (2Н, $J = 7.8$, 1.4, NCH₂); 2.78 дд (2Н, $J = 12.8$, 3.4, NCH₂); 3.68 дд (2Н, $J = 12.9$, 1.4, NCH₂); 4.16 дд (2Н, $J = 12.9$, 1.4, NCH₂); 4.76 дд (2Н, $J = 12.8$, 2.4, NCH₂); 6.98 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.58 д (1Н, $J =$

5.8, Н-аром); 7.91 уш.д (1Н, $J = 14.5$, Н-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 и 7.1, 10.7, 15.5 и 15.9, 19.7, 22.9 и 23.4, 40.5, 43.8 и 43.9, 46.0, 46.3, 55.6, 57.2, 57.5, 59.3, 77.1, 110.4, 112.9, 128.9, 130.8, 131.9, 132.0, 141.7, 169.5, 208.8. Найдено, %: С 58.30; Н 6.32; N 9.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.19; Н 6.23; N 9.69.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамантан (12). Выход 2.8 г (69.8%), R_f 0.51 (А), т.пл. 213-214°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром); 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.95-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.42-1.61 м (2Н, CH_2CH_3); 2.66 д (2Н, $J = 13.8$, NCH_2); 2.84 д (2Н, $J = 12.5$, NCH_2); 4.20 уш.д (2Н, $J = 14.5$, NCH_2); 4.78 дд (2Н, $J = 13.8$, 13.4, NCH_2); 4.98 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.85 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.08 тд (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.20-7.38 м (6Н, Н-аром); 7.86 уш.д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром). Найдено, %: С 74.9; Н 6.81; N 10.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.81; Н 6.73; N 10.47.

2-Спиро-(2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (13). Выход 2.3 г (73.7%), R_f 0.56 (Б), т.пл. 189-190°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.96-1.18 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.36-1.40 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 с (3Н, CH_3); 2.76 ддд (2Н, $J = 7.1$, 7.0, 1.2, NCH_2); 2.88 ддд (2Н, $J = 8.0$, 7.0, 1.2, NCH_2); 4.25 ддд (2Н, $J = 12.9$, 12.8, 3.4, NCH_2); 4.85 ддд (2Н, $J = 12.9$, 12.8, 3.4, NCH_2); 6.78 д (1Н, $J = 8.1$, Н-аром); 7.10 д (1Н, $J = 8.0$, Н-аром); 7.61 уш.д (1Н, $J = 13.9$, Н-аром); 8.31 уш.с (1Н, NH). Найдено, %: С 70.92; Н 7.50; N 12.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.79; Н 7.37; N 12.34.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (14). Выход 2.3 г (67.8%), R_f 0.52 (А), т.пл. 183-184°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.98-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.21-1.38 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.78 дд (2Н, $J = 8.1$, 7.1, NCH_2); 2.96 дд (2Н, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 3.15 с (3Н, N-CH_3); 4.25 ддд (2Н, $J = 7.9$, 7.0, 1.2, NCH_2); 4.85 ддд (2Н, $J = 7.8$, 6.8, 1.2, NCH_2); 6.78 д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.10 тд (1Н, $J = 12.9$, 1.2, Н-аром); 7.41 дд (1Н, $J = 8.5$, 1.2, Н-аром); 7.81 дд (1Н, $J = 8.0$, 1.1, Н-аром). Найдено, %: С 70.90; Н 7.52; N 12.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.79; Н 7.37; N 12.37.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (15). Выход 2.4 г (70.8%), R_f 0.52 (А), т.пл. 216-217°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.98-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.38-1.56 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.40 с (3Н, CH_3); 2.66 дд (2Н, $J = 5.9$, 1.4, NCH_2); 2.86 дд (2Н, $J = 12.8$, 3.4, NCH_2); 3.21 с (3Н, CH_3); 4.38 ддд (2Н, $J = 12.8$, 8.1, 5.9, NCH_2); 4.88 ддд (2Н, $J = 12.8$, 8.1, 5.9, NCH_2); 6.81 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.24 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.64 уш.д (1Н, $J = 13.9$, Н-аром).

Найдено, %: С 71.92; Н 7.83; N 11.85. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.79; Н 7.69; N 11.96.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (16). Выход 2.4 г (67.9%), R_f 0.57 (А), т.пл. 151-152°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.92-1.04 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.11-1.38 м (3H, CH_3); 1.38-1.60 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.75 уш.д (2H, $J = 13.8$, NCH_2); 2.92 дд (2H, $J = 13.8$, 4.5, NCH_2); 3.82 дд (2H, $J = 5.9$, 5.8, NCH_2); 4.26 ддд (2H, $J = 5.8$, 5.9, 4.5, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 8.0$, 7.1, 4.5, NCH_2); 6.87 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.05 ддд (1H, $J = 7.9$, 7.0, 1.2, H-аром); 7.41 дт (1H, $J = 7.8$, 1.0, H-аром); 7.86 дт (1H, $J = 7.9$, 1.0, H-аром). Найдено, %: С 71.50; Н 7.72; N 11.80. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.38; Н 7.61; N 11.89.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (17). Выход 2.8 г (67.1%), R_f 0.38, (А), т.пл. 239-240°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1687, 1701 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.96-1.04 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.36-1.42 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.66 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, NCH_2); 2.84 дд (2H, $J = 8.9$, 1.4, NCH_2); 3.21 с (3H, CH_3); 4.18 ддд (2H, $J = 8.1$, 7.1, 3.4, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 8.1$, 7.0, 3.4, NCH_2); 6.87 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.88 уш.д (1H, $J = 12.8$, H-аром). Найдено, %: С 57.71; Н 5.88; N 9.96. $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 57.55; Н 5.75; N 10.07.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (18). Выход 2.9 г (69.9%), R_f 0.42, (Б), т.пл. 235-236°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1687, 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.89-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.26 дд (4H, $J = 5.8$, 5.9, $CH_2CH_2CH_3$); 1.40-1.52 м (3H, CH_2CH_3); 2.76 дд (2H, $J = 12.8$, 3.4, NCH_2); 2.86 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH_2); 3.82 дд (2H, $J = 12.9$, 3.4, CH_2CH_3); 4.17 ддд (2H, $J = 14.5$, 5.8, 3.4, NCH_2); 4.86 ддд (2H, $J = 14.5$, 5.8, 3.4, NCH_2); 6.82 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.85 с (0.5H) и 8.01 с (0.5H, H-аром). Найдено, %: С 58.32; Н 6.12; N 9.57. $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 58.20; Н 6.00; N 9.69.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (19). Выход 2.6 г (70.8%), R_f 0.62, (А), т.пл. 142-143°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1687, 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.94-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.42-1.60 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.40 с (3H, CH_3); 2.72 д (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.92 дд (2H, $J = 12.9$, 3.4, NCH_2); 3.22 с (3H, CH_3); 3.82 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 4.24 ддд (2H, $J = 5.8$, 5.9, 2.4, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 7.0$, 8.1, 4.5, NCH_2); 6.81 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.26 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.66 уш.д (1H, $J = 13.9$, H-аром). Найдено, %: С 72.07; Н 6.68; N 11.31. $C_{22}H_{29}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.93; Н 6.53; N 11.44.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (20). Выход 2.4 г (65.4%), R_f 0.66 (А), т.пл.

150-151°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром); 1687, 1705 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.92-1.05 м (9H, $3\times\text{CH}_3$); 1.42-1.56 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.68-1.76 м (2H, CH_2); 2.66 уш.д (2H, $J = 13.1$, CH_2); 2.86 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.70 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.30 дд (2H, $J = 13.5$, 3.4, NCH_2); 4.88 д (2H, $J = 5.8$, 5.9, NCH_2); 6.92 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.10 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.40 д (1H, $J = 7.9$, 1.2, H-аром); 7.86 д (1H, $J = 7.8$, 1.0, H-аром). Найдено, %: C 72.08; H 7.78; N 11.33. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.90; H 7.91; N 11.45.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (21). Выход 2.6 г (65.1%), R_f 0.66 (A), т.пл. 150-151°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром); 1701 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.98-1.15 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.38-1.58 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.78 дд (2H, $J = 8.1$, 7.1, NCH_2); 2.96 дд (2H, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 4.31 дд (2H, $J = 8.1$, 7.0, NCH_2); 4.82-5.01 м (4H, NCH_2 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.86 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.05 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.21-7.38 м (6H, H-аром); 7.86 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром). Найдено, %: C 75.18; H 6.91; N 10.21. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.30; H 7.12; N 10.08.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (22). Выход 3.1 г (69.9%), R_f 0.66 (A), т.пл. 171-172°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590, 1609 (аром); 1696, 1701 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.95-1.05 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.36-1.41 м (4H) и 1.42-1.47 м (4H, CH_2CH_2); 2.66 д (2H, $J = 13.8$, NCH_2); 2.84 д (2H, $J = 14.5$, NCH_2); 4.17 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH_2); 4.77 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 4.96 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.87 дд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.05 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.19-7.33 м (6H, H-аром); 7.86 уш.д (1H, $J = 7.8$, H-аром). Найдено, %: C 76.01; H 7.55; N 9.58. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.86; H 7.41; N 9.70.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (23). Выход 2.8 г (70.9%), R_f 0.55 (A), т.пл. 172-174°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1696, 1705 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.95-1.05 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.21-1.28 м (3H, CH_3); 1.32-1.47 м (8H, $4\times\text{CH}_2$); 2.40 с (3H, CH_3); 2.58 д (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.76 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.72 дд (2H, $J = 5.9$, 5.8, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 12.9$, 1.4, NCH_2); 4.72 дд (2H, $J = 12.5$, 1.4, NCH_2); 6.86 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.19 д (1H, $J = 5.9$, NCH_2); 7.61 с (1H, H-аром); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7, 14.7, 15.6, 15.7, 21.1, 32.8, 33.3, 33.8, 39.2, 39.5, 39.8, 46.5, 46.6, 56.1, 57.8, 77.3, 108.1, 127.3, 129.1, 129.3, 129.5, 139.7, 169.5, 209.3. Найдено, %: C 73.09; H 8.48; N 10.51. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.96; H 8.36; N 10.62.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (24). Выход 2.9 г (71.2%), R_f 0.61 (A), т.пл. 123-124°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1698, 1705 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.91-1.12 м (9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1.28-1.45 м (8H, $4 \times \text{CH}_2$); 1.71 к (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.41 с (3H, CH_3); 2.60 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 2.78 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.68 дд (2H, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, NCH_2); 4.77 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 6.86 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.18 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.62 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8, 14.6, 15.5, 15.9, 19.7, 21.0, 32.8, 33.3, 39.2, 39.5, 39.7, 40.6, 46.3, 46.6, 56.0, 57.7, 77.2, 108.2, 127.2, 128.9, 129.2, 129.4, 140.1, 169.9, 209.2. Найдено, %: C 73.98; H 8.70; N 10.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.87; H 8.59; N 10.28.

2-Спиро-(2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-гидрокс-7-этил-1,3-диазаадамантан (25). Выход 2.4 г (76.2 %), R_f 0.67 (Б), т.пл. 230-231°C (этанол:ДМФА, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром); 1698, 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 1553 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.66-0.98 м (6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1.1-1.41 м (2H, CH_2CH_3); 2.88 ш.с (4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.32 дд (1H, $J = 13.1$, 1.2, NCH_2); 3.42 уш.д (2H, $J = 13.0$, NCH_2); 3.81 уш.д (1H, $J = 14.5$, NCH_2); 4.0 уш.д (1H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.32 уш.д (1H, $J = 12.8$, OCH); 4.42 д (1H, $J = 5.9$, CHON); 6.85 дд (1H, $J = 8.1$, 7.1, H-аром); 7.18 д (1H, $J = 8.1$, H-аром); 7.62 д (1H, $J = 8.1$, H-аром); 10.41 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 69.01; H 7.34; N 13.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.12; H 7.45; N 13.53.

1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ԻԶԱՏԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՍՊԻՐՈԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՎԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ՎԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱՍՍՅԱՆ,
Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

9-Հիդրօքսի-, 9-օքսո-1,5-դիալկիլ-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/նոնանների և տեղակալված իզատրինների կոնդենսմամբ սինթեզվել են մի շարք նոր 2-սպիրո-1,3-դիազաադամանտաններ: Ստացված միացությունների հակամանրէային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանցից որոշները ակտիվ են գրամդրական, մյուսները՝ գրամբազասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ, բայց թույլ են ստանդարտի՝ ֆուրոլոնինի համեմատ:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2-SPIRO-1,3-DIAZAADAMANTANES CONTAINING AN ISATIN FRAGMENT

K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN,
J. A. AVAKIMYAN, G. M. STEPANYAN, R. E. MURADYAN and S. P. GASPARYAN

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

By condensation of 1,5-dialkyl-9-hydroxy-, 1,5-dialkyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo /3.3.1/nonanes with 1,5-substituted isatins a series of new 2-spiro substituted 1,3-diazaadamantans were synthesized. Condensation was carried out in boiling ethanol for 10-12 hours. 25 compounds were synthesized in good yields, using as N-alkyl-5-methyl, 1,5-dimethyl and N-alkyl-5-Br-isatins. Some isatin derivatives have long been used in medicine as antibacterials. These compounds were tested for antibacterial activity. Study of antibacterial activity of the synthesized compounds was carried out by the method of "diffusion in agar" at a microbial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of environment. As test objects, gram-positive staphylococci (Staph. Aureus 209p.1) and gram-negative rods (Sh. Dysenteriae Flexieri 6858, E. Coli 1-55) were used. Most of studied compounds showed weak or moderate activity against gram-positive and gram-negative microorganisms in 10-16 mm diameter zone.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гуля А.П. // ЖОХ, 2006, т.76, вып. 9, с. 1521.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с 893.
- [3] Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В. // Хим. ж. Армении, 2017, т.70, №1-2, с. 247.
- [4] Агаджанян Ц.Е., Геворгян К.А. // ХГС, 1997, 33(11), с. 1490.
- [5] Tassoni G., Righetti P. P., Dessimoni G., Prakt F. // Chemie, 1973, 315, p. 339.
- [6] Мар Нел, Хайерс // Синтезы орг. препаратов. Москва, 1949, т. 1, с. 218.
- [7] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова, М., Гриф и К. 2012, с. 509.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с 832.

**СИНТЕЗ НОВЫХ
СПИРО[ИНДОЛИН-3,4'-ПИРАНО[3.2-h]ХИНОЛИНОВ]**

С. А. ПОГОСЯՆ и М. В. ПОГОСЯՆ

Նաւոո-տեխոլոգիւսկիւս ցենտր օրգանիւսկոսյ և ֆարմաւււստիւսկոսյ հիմի
ՀԱՆ Րեսպուբլիկի Արմենիա
Արմենիա, 0014, Երււան, քր. Ազատյան, 26
E-mail: safar.pogosjan@gmail.com

Սոստուքիլո 14 Մ 2018

Տինտեզիրուան ռոււոյե ձաւոսոոննե սփրո[ինդոլին-3,4'-փիրանո[3,2-h]հիոլինոյ]. Մստոնուոն, իիտ իզատինոյ ռազլիւոոոյ ստրոյւոնի ռեգիոսելեկտիւոն ռեադիրոյտ օոնուրեւոննո ս ձաւոյ սուբստրատա: ս սոյւոննիւան, սոյւոնոյալիս ակտիւոյ մեթիլոնուոյ ցրոյք (ւիանուքսոսնոյ ւֆիր), և ս 8-օքսիհիոլինոյ սո իրնցիպ սկասոնոյ ւիկլիզաւի, ս օրաւոննիւոն ռոււոյե սփրո-կոոնոնսիրուանն օքսոինդոլինոյ. Իսսլոյւոնոյ իի Բիոլոգիւսկիւս սեօյստա.

Բիբլ. սսյլոկ 11.

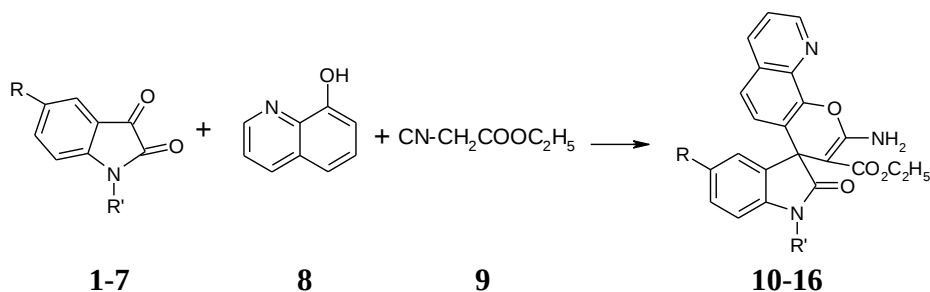
Օոնոյ իզ ռաօլեւե ակտաւնոյս ձաւոս սոյւոննոյ օրգանիւսկոսյ հիմի յաւլյաւոյս սինտեզ հետերօօրգանիւսկիւս սոյւոննիւոյ մալտիկոմփոնոնտնիւոյ ռեադիրոյս ս մինիմալնոյս իսլոս ստադիյ և մաքսիմալնոյս ւկոնօմիւսկոսյ ւֆֆեկտիւոննոյս [1].

Սրօիււոննե օքսոինդոլինոյ օւոնաւոյտ ւիւոյոկ սփեկտր ֆարմա-կոլոգիւսկոսյ ակտիւոնի և յաւլյաւոյս յաւլյոննիս ինտերմեդիատա մ սինտեզ մոոյոս ինդոլնոյս և ձրոյոս հետերօւիկլիւսկիւս սոյւոննիւոյ [2,3]. Նա իի օոնոյ սօլաւոննե ւեարստւեննե սրեփարատ, ստիմալյատօր ռօստ ռաստնիւոյ, անալիտիւսկիւս ռեադենտա և ձր. [3]. Վ ւիտերատւր օրոսան սսիմետրիւսկիւս սինտեզ ռոււոյե ւնանտիօմերնոյս սփրօւիկլիւսկիւս օքսոինդոլինոյ ւիկլիզաւի [E]- α , β -նոյրեւոննոյս 2-հալօանիլոյւոյ [4,5].

Րեադիրոյս ւիկլիւսկիւս և հետերօւիկլիւսկիւս կետօնօ ս C-Ն կիսլօտ-նիւոյս սոյւոննիւանի սրիււոնոյտ կ 2-ամիո-4Ն-սփրօփիրանա [6,7]. Սրի-մերա իի սինտեզ ռեմոոոչիսլոննա սօ սրաւննիւոյս ս 4-արիլզաւոսոոննա-նի. Օոնոյս օոն, կակ սրաւիլօ, սրօյաւլյաւոյտ յոսոյոյս Բիոլոգիւսկիւս ակտիւոնն. Բիոլոգիւսկիւս սոյստա սփրօօքսոինդոլինոյ ս սյաւիւոննոյս

циклами (пирролин, пиролидин, пирролизидин) широко изучены [7, 8], но с шестичленными циклами (пиран, пиридин, хромен) изучены относительно мало. Известные в настоящее время методы не позволяют синтезировать вышеуказанные спирогетероциклы из-за труднореализуемых способов, поэтому разработка новых путей синтеза этих соединений является актуальной задачей современной органической химии.

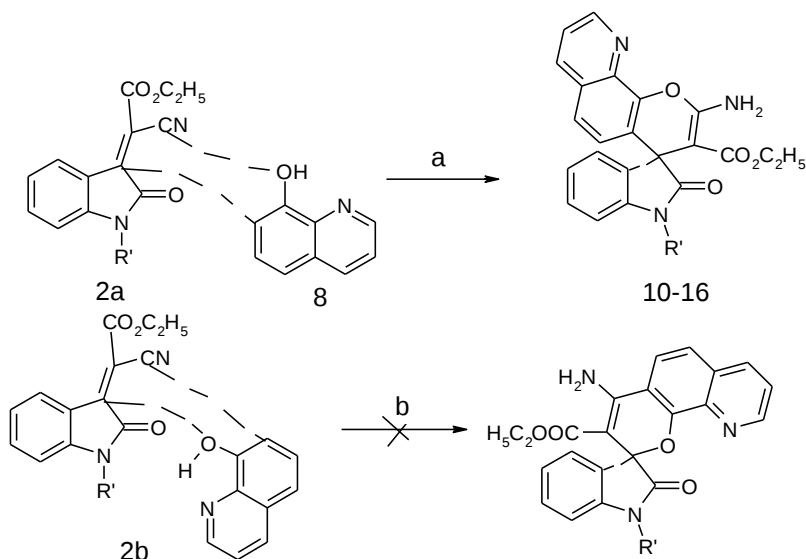
Ранее нами был получен ряд спирогетеросоединений, содержащих оксоиндолиновый фрагмент [9,10]. Интерес к этим соединениям обусловлен возможностью развития и расширения их синтетического потенциала. В продолжение этих исследований нами синтезированы спиросоединения кипячением смеси изатинов с C-Н кислотами в присутствии каталитических количеств основания. Для определения границ применимости нового препаративного метода в качестве исходных компонентов были использованы, с одной стороны, различные изатины **1-7**, с другой – циануксусный эфир **9** и 8-оксихинолин **8**. Следует отметить, что трехкомпонентная конденсация изатинов с двумя другими компонентами, содержащими активную метиленовую группу и нуклеофильный реагент, происходит по принципу каскадной циклизации, региоселективно, приводя к образованию спироконденсированных оксоиндолинов.



R= R'=H (**1**); R=Br, R'=H(**2**); R=H, R'=CH₃ (**3**); R=H, R'=C₂H₅ (**4**); R=H, R'=C₃H₇ (**5**); R=H, R'=C₄H₉ (**6**); R=H, R'=CH₂C₆H₅ (**7**); R=R'=H (**10**); R=Br, R'=H (**11**); R=H, R'=CH₃ (**12**); R=H, R'=C₂H₅ (**13**); R=H, R'=C₃H₇ (**14**); R=H, R'=C₄H₉ (**15**); R=H, R'=CH₂C₆H₅ (**16**).

Региоселективность в образовании соединений **10-16** объясняется участием вторичной орбитали взаимодействия по механизму (SOI), предложенному в схеме. Реакция идет через образование промежуточного соединения **2**, образовавшегося посредством конденсации изатинов с циануксусным эфиром **9**. Диполярнофил **2** региоселективно реагирует с 8-оксихинолином **8** в этаноле, приводя к целевым продуктам **10-16**. Это можно объяснить тем, что соответствующее переходное состояние образования промежуточного состояния **26**, как следует из литературы [11], потребует больше свободной энергии активации, чем

состояние **2a**. Вероятный механизм образования соединений **10-16** аналогичен механизму, приведенному в работе [11].



Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H – на приборе "Mercury 300", Varian (300, 077 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол–этанол, 5:2, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на приборе "Boetius".

Общая методика синтеза спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолинов] (10-16). Смесь 20 ммоль соответствующего изатина **1-7**, 2.9 г (20 ммоль) 8-оксихинолина **8**, 1 мл водного раствора ТМА (триметиламина), 2.5 г (20 ммоль) циануксусного эфира **9** в 80 мл этанола при перемешивании кипятят 2 ч. Отгоняют 40 мл этанола, смесь охлаждают, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 2'-амино-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (10). Выход 4.6 г (60%). Т. пл. 288–291°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.84 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 3.81 м (2H, OCH₂); 6.80 тд (1H, $J=7.4$, 0.9, C₆H₄); 6.82 д (1H, $J=8.7$, =CH^{5'}); 6.87–6.92 м (2H, Ar); 7.10 тд (1H, $J=7.6$, 1.3, C₆H₄,); 7.43 д (1H, $J=8.7$, =CH^{6'}); 7.49 дд (1H, $J=8.2$, 4.2, =CH^{8'}); 8.01 м (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH^{7'}); 8.91 дд (1H, $J=4.2$, 1.7, =CH^{9'});

10.33 с (1H, NH). Найдено, %: С 68. 23; Н 4.37; N 10.65. $C_{22}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 68.22; Н 4.39; N 10.59.

Этиловый эфир 2'-амино-5-бром-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (11). Выход 4.2 г (50%). Т. пл. 285-287°C. R_f 0.42. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C), 1636 (C=C), 1680 (C=O), 1734 (C=O), 3325, 3486 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 0.90 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 3.86 м (2H, OCH₂); 6.81 д (1H, $J=8.7$, =CH^{5'}); 6.84 д (1H, $J=8.2$, =CH⁷); 7.00 д (1H, $J=2$, =CH⁴); 7.24 дд (1H, $J=8.2$, 2.0, =CH⁶); 7.47 д (1H, $J=8.7$, =CH⁶); 7.51 дд (1H, $J=8.2$, 4.2, =CH⁹); 8.09 м (2H, NH₂); 8.19 дд (1H, $J=8.2$, 1.6, =CH⁷); 8.92 дд (1H, $J=4.2$, 1.6, =CH⁸); 10.50 с (1H, NH). Найдено, %: С 62. 23; Н 3.67; Br 18.86; N 9.89. $C_{22}H_{16}BrN_3O_4$. Вычислено, %: С 62.26; Н 3.77; Br 18.87; N 9.90.

Этиловый эфир 2'-амино-1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (12). Выход 4.2 г (50%). Т. пл. 285-287°C. R_f 0.42. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C), 1636 (C=C), 1680 (C=O), 1734 (C=O), 3325, 3486 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 0.79 т (3H, $J=7.1$, CH₃); 3.29 с (3H, NCH₃); 3.72-3.82 м (2H, OCH₂); 6.66 д (1H, $J=8.2$, =CH⁶); 6.88-7.00 м (3H, Ar); 7.23 тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.41 д (1H, $J=8.7$, =CH⁵); 7.51 дд (1H, $J=8.3$, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.17 дд (1H, $J=8.3$, 1.6, =CH⁷); 8.92 дд (1H, $J=4.2$, 1.6, =CH⁹). Найдено, %: С 68.82; Н 4.74; N 10.48. $C_{23}H_{19}N_3O_4$. Вычислено, %: С 68.83; Н 4.74; N 10.48.

Этиловый эфир 2'-амино-1-этил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (13). Выход 4.9 г (60%). Т. пл. 263-265°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597 (C=C), 1606 (C=C), 1670 (C=O), 1720 (C=O), 3355, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 0.74 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 1.37 т (3H, $J=7.1$, CH₃); 3.64-3.79 м (2H) и 3.83-3.97 м (2H, OCH₂ и NH₂); 6.65 д (1H, $J=8.7$, =CH^{5'}); 6.87-7.01 м (3H, $J=8.7$, =C₆H₄); 7.21 тд (1H, $J=7.6$, 1.3, C₆H₄); 7.41 д (1H, $J=8.7$, =CH⁶); 7.51 дд (1H, $J=8.3$, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.17 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.93 дд (1H, $J=4.2$, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: С 69.30; Н 5.07; N 10.15. $C_{24}H_{21}N_3O_4$. Вычислено, %: С 69.40; Н 5.06; N 10.12.

Этиловый эфир 2'-амино-1-пропил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (14). Выход 4.3 г (50%). Т. пл. 162-165°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ ц: 0.74 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 1.08 т (3H, $J=7.4$, NCH₂CH₂CH₃); 1.75-1.88 м (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.52-3.62 м (1H), 3.65-3.75 м (1H) и 3.78-3.90 м (2H, OCH₂ и NCH₂); 6.65 д (1H, $J=8.7$, =CH⁵); 6.86-7.00 м (3H, Ar); 7.21 тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.40 д (1H, $J=8.7$, =CH⁶); 7.50 дд (1H, $J=8.3$, 4.2, =CH⁸); 8.08 уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.92 дд (1H, $J=4.2$, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: С

69.93; H 5.37; N 9.81. $C_{25}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 69.90; H 5.36; N 9.79.

Этиловый эфир 2'-амино-1-бутил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (15). Выход 4.26 г (60%). Т. пл. 230-234°C. R_f 0.74. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597 (C=C), 1626 (C=C), 1686 (C=O), 1724 (C=O), 3315, 3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.74 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 1.04 т (3H, $J=7.3$, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.44-1.57 м (2H, CH₂CH₃); 1.71-1.81 м (2H, CH₂CH₂CH₃); 3.54-3.91 м (4H, NCH₂ и OCH₂); 6.63 д (1H, $J=8.7$, =CH⁵); 6.86-7.01 м (3H, Ar); 7.21тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.40 д (1H, $J=8.7$, =CH⁶); 7.51дд (1H, $J=8.2$, 4.2, =CH⁸); 8.09 уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.93дд (1H, $J=4.2$, 1.7=CH⁹). Найдено, %: C 70.43; H 5.67; N 9.41. $C_{26}H_{25}N_3O_4$. Вычислено, %: C 70.43; H 5.64; N 9.48.

Этиловый эфир 2'-амино-1-бензил-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*h*]хинолин]-3-карбоновой кислоты (16). Выход 6.2 г (66%). Т. пл. 255-257°C. R_f 0.45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1567 (C=C), 1606 (C=C), 1712 (C=O), 3315 (NH₂). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.60 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃); 3.54 дк (2H, $J=10.7$, 7.1, OCH₂); 3.84 тд (1H, $J=10.7$, 7.1, OCH₂); 4.74 д (1H, $J=15.1$, NCH₂); 5.11д (1H, $J=15.1$, NH₂); 6.59д (1H, $J=8.7$, =CH); 6.85-7.00 м (3H, C₆H₄); 7.15тд (1H, $J=7.6$, 1.4, C₆H₄); 7.26-7.31 м (1H, 4-Н, C₆H₅); 7.33-7.39 м (2H, 3'',3''-H, C₆H₅); 7.37 д (1H, $J=8.7$, =CH); 7.47-7.51дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁸); 8.11уш.с (2H, NH₂); 8.16 дд (1H, $J=8.3$, 1.7, =CH⁷); 8.93дд (1H, $J=4.2$, 1.7, =CH⁹). Найдено, %: C 72.96; H 4.87; N 8.80. $C_{29}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: C 72.97; H 4.82; N 8.81.

ՆՈՐ ՍՊԻՐՈ[ԻՆԴՈԼԻՆ-3,4'-ՊԻՐԱՆՈ[3,2-*h*]ԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ] ՄԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Մ. Վ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ

*Մշակվել է նոր սպիրո[ինդոլին-3,4'-պիրան[3,2-*h*]խինոլինների] ածանցյալների սինթեզի եղանակ: Ցույց է տրված, որ նրանց ռեգիոսեկտիվ ստացման առավել դյուրին եղանակ է Հանդիսանում իզատրինների և ակտիվ մեթիլենային խումբ պարունակող ցիան-քացախաթթվի էթիլ էսթերի ու նուկլեոֆիլ 8-օքսիխինոլին սուլբատրատների միաժամանակյա կոնդենսացումը:*

SYNTHESIS OF NEW SPIRO[INDOLINE-3,4'-PYRANO[3,2-*h*]QUINOLINES

S. A. POGOSYAN and M. V. POGOSYAN

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

Earlier we obtained a series of spiroheterocyclic compounds containing an oxindoline fragment. The interest in these compounds is caused by the possibility of

development and expansion of their synthetic potential. In continuation of these studies, we synthesized spiro compounds by boiling a mixture of isatins with C-H acids in the presence of catalytic amounts of a base. To determine the limits of applicability of the new preparative method, as the starting components were used various isatins **1-7**, on the one hand, and cyanoacetic ester **9** and 8-oxyquinoline **8** that contained activated methylene groups, on the other hand. It should be noted that the three-component condensation of isatins with two other components, containing an active methylene group and a nucleophilic reagent proceeds by the principle of cascade cyclization, regioselectively resulting in the formation of desired spirocondensed oxoindolines **10-16**. The regioselectivity in the formation of compounds **10-16** is explained by the participation of the secondary interaction orbital by the mechanism (SOI) proposed in the scheme. The reaction begins with intermediate compound **2** formed by condensation of isatins with cyanoacetic ester **9**. Dipolarophile **2** regioselectively reacts with 8-oxyquinoline **8** in ethanol leading to target products **10-16**. This can be explained by the fact that the corresponding transition state of formation of intermediate state **2b** will require more free activation energy than state **2a**.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Титце Л., Браше Г., Геке К.* Domino-реакции в органическом синтезе, М., Бином, 2010.
- [2] *Раул О.М., Бухарюк С.М., Рехтер М.А.* // ХГС, 1985, с. 1131.
- [3] *Жунгетиу Г.Н.* Изатин и его производные, Кишинев, Штиница, 1972, с. 228,
- [4] *Ashimori A., Bachand B., Owermen L.E., Poon D.J.* // J. Am.Chem.Soc., 1988, v.120 (36), p. 6477.
- [5] *Ashimori A., Bachand B., Calter M.A. Covek S.P., Oveman L.E., Poon D.J.* // J. Am.Chem.Soc., 1988, v. 120 (36), p. 6488.
- [6] *Higashiyama K., Otomasu H.* // Chem. Pharm. Bull., 1980, v. 28 (2) , p. 648.
- [7] *He J. Ouyang G., Yuan Z., Shi J., Ouyang L.* // Molecules, 2013, v.18, p. 5142.
- [8] *Ivanenkov Y., Vasilevski S., Beloglazkina E., Kukushkin M., Machukin A., Veselov M., Chufarova N., Vanzcool A., Zyk N., Rusanov A., Tonevitsky A., Dontsova O., Majouga A.* // Bioorg Med. Lett. ,2015, v. 25 (2), p. 404.
- [9] *Pogosyan S.A. Avakimyan Dzh.A., Stepanyan G.M.* // Russian J. of Org. Chem., 2016, v. 52(9), p.1308.
- [10] *Погосян С.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Григорян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с. 518.
- [11] *He J., Ouyang G., Yuan Z., Tong R., Shi J., Ouyang L.* // Molecules, 2013, v. 18, p. 5142.

**НОВЫЙ ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ (Z)-ОКТ-4-ЕНИЛАЦЕТАТА–С₈-
КОМПОНЕНТА В СИНТЕЗЕ (Z)-ДОДЕЦ-8-ЕНИЛАЦЕТАТА–
ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА ВОСТОЧНОЙ ПЛОДОЖОРКИ
(*Grapholita molesta*)**

Դ. Ա. ՄԿՐՏԿՅԱՆ^ա, Դ. Մ. ՄԱԿԱՐՅԱՆ^բ, Օ. Ա. ԴԱՐԻԲՅԱՆ^բ, Մ. Դ. ԱԶԻԶՅԱՆ^բ,
Ր. Տ. ՆԵՐՏԻՏՅԱՆ^բ և Ա. Բ. ՏԱՐԴՏՅԱՆ^բ

^աՆациональный аграрный университет Армении
Армения, 0009, Ереван, ул. Теряна, 76
E-mail: davit.mkrtchyan.1951@gmail.com

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

Поступило 23 IX 2019

Предложен новый путь получения (Z)-окт-4-ен-илацетата – С₈-компонента в синтезе (Z)-додец-8-енилацетата – полового феромона, опасного карантинного вредителя восточной плодоярки (*Grapholita molesta*), осуществленный на основе тетрагидрофурфурилхлорида. Существенной особенностью метода является то, что одна из ключевых стадий синтеза С₈-компонента – получение окт-4-ин-1-ола, протекает в одну стадию с 73% выходом, т.е. дециклизация-дегидрогалогенирование и алкилирование тетрагидрофурфурилхлорида протекают одновременно в одной реакционной колбе.

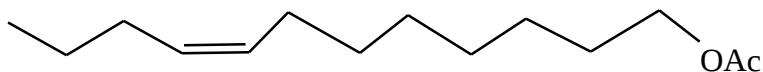
Библ. ссылки 15.

Восточная плодоярка (*Grapholita molesta*) – насекомое, являющееся опасным карантинным вредителем. Происхождение этого вида связано с Восточной Азией (Китай, Корея, Япония), откуда она распространилась по другим странам и континентам. В настоящее время восточная плодоярка имеет широкое распространение и отмечена в 44 странах мира [1,2].

Восточная плодоярка повреждает плоды и побеги персика, сливы, абрикоса, нектарина, яблони, груши, айвы, вишни, черешни, лавровишни, миндаля, но предпочитает персик, айву и грушу [1,2]. Ущерб уро-

жая персиков, нектаринов, слив, груш, айвы иногда достигает 90 – 100%, яблок – от 40 до 45%.

Половой феромон восточной плодовой жорки выделен и идентифицирован как (Z)-додец-8-енилацетат (**1**) [3].



1

Использование полового феромона восточной плодовой жорки в системе защиты плодовых культур весьма эффективно в полевых условиях [4,5].

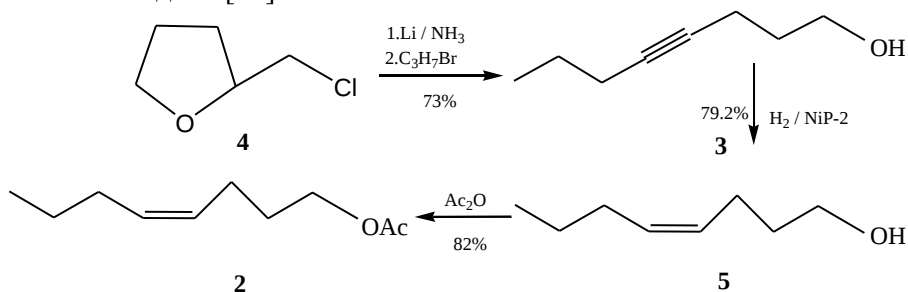
Известны различные подходы к синтезу искомого соединения [3, 6-11].

Ранее сообщалось также о простом и доступном методе синтеза полового феромона восточной плодовой жорки – (Z)-додец-8-енилацетата (**1**), на основе тетрагидрофурурилбромида по схеме $C_8 + C_4$ [12].

Ключевой стадией этого метода является присоединение (Z)-окт-4-енилацетата (**2**) (C_8 компонент) к реактиву Гриньяра (C_4 компонент), полученного из 4-хлор-1-тетрагидропиранилоксибутана. Нужно отметить, что синтез ацетата **2** осуществлен авторами в несколько стадий. Сначала из тетрагидрофурурилового спирта получен соответствующий бромид. Далее на основе последнего в условиях аммиачного синтеза ($NaNH_2/NH_3$) получен пент-4-ин-1-ол, переведенный в соответствующее ОТГП-производное. Следующая стадия – еще один аммиачный синтез с применением $LiNH_2/NH_3$, далее – снятие ОТГП-защиты и получение окт-4-ин-1-ола (**3**) с общим выходом 16.1% в расчете на тетрагидрофурурилбромид. Последний переведен в соответствующий ацетат и далее *cis*-восстановлением тройной связи в (Z)-окт-4-енилацетат (**2**) – C_8 -компонент в схеме $C_8 + C_4$.

Нами разработан удобный и короткий путь получения (Z)-окт-4-енилацетата (**2**).

Синтез (Z)-окт-4-енилацетата (**2**) осуществлен по нижеприведенной схеме на основе тетрагидрофурурилхлорида (**4**), полученного по известной методике [13].



Следует отметить, что ключевой стадией предложенной нами схемы синтеза C_8 -компонента является получение окт-4-ин-1-ола (**3**). Процесс был проведен с применением амида лития в жидком аммиаке и пропилбромиде. Существенной особенностью предложенного метода является то, что одновременно происходят дециклизация-дегидрогалогенирование и алкилирование тетрагидрофурфурилхлорида (**4**), т.е. весь процесс синтеза протекает одновременно в одной реакционной колбе. Примечательно, что таким образом нам удалось не только сократить число стадий получения спирта **3**, но и существенно повысить его выход до 73%.

Важно также отметить, что этот метод позволил почти полностью исключить образование О-алкилированного продукта.

Строение полученного окт-4-ин-1-ола (**3**) доказано с помощью данных ИК-, ЯМР 1H и C^{13} спектров. Так, в ИК-спектре имеются полосы поглощения при 2220 и 3300-3500 cm^{-1} , характерные для дизамещенной тройной связи и гидроксильной группы, соответственно. В спектре ЯМР 1H протоны метиленовых групп по соседству с тройной связью проявляются при 2.10-2.19 м.д. в виде мультиплета.

На следующей стадии нами осуществлено парциальное гидрирование спирта **3** молекулярным водородом. Восстановление проводилось в присутствии катализатора борида никеля NiP-2 [14]. Процесс гидрирования контролировался методом ТСХ. Получен (Z)-окт-4-ен-1-ол (**5**) с *цис*-конфигурацией двойной связи с небольшой примесью перевосстановленного продукта. Реакция протекает с высокой стереоселективностью. Об этом свидетельствует сигнал в спектре ЯМР 1H при 5.30 м.д. с J 10.8 Гц, являющийся диагностическим для протонов (Z)-CH=CH группы, и отсутствие сигнала (E)-CH=CH группы [15]. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле продукт был выделен с выходом 79.0%.

В ИК-спектре (Z)-окт-4-ен-1-ола (**5**) имеются полосы поглощения при 710 и 1660 cm^{-1} , характерные для *цис*-двойной связи.

Последняя стадия синтеза C_8 компонента – это ацилирование (Z)-окт-4-ен-1-ола (**5**), которая привела к получению (Z)-окт-4-енилацетата (**2**) с выходом 82%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C сняты на спектрометре Varian “Mercury-300VX” с рабочей частотой 300.088 МГц в DMSO/ CCl_4 -1/3. Химические сдвиги приведены относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры записаны на приборе “Specord 75IR” в тонком слое. Ход реакции контролирован методом ТСХ на пластинах “Silufol UV-

254'' в системе гексан–эфир, проявка – раствором KMnO_4 . Для колоночной хроматографии применен силикагель L 40/100.

Окт-4-ин-1-ол (3). К 1.0 л жидкого аммиака при -70°C и перемешивании добавляют 0.2 г $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ и 4.2 г (0.6 моля) металлического лития. После полного растворения последнего при перемешивании добавляют по каплям 24.1 г (0.2 моля) тетрагидрофурфурилхлорида (4). Перемешивание реакционной смеси продолжают при $-33\div-38^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Затем при той же температуре и перемешивании добавляют по каплям раствор 24.6 г (0.2 моля) пропилбромистого в 10 мл ТГФ. Перемешивают еще в течение 0.5-1 ч и оставляют до полного испарения аммиака. Остаток охлаждают до 0°C и обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагируют эфиром. Экстракт высушивают сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перегоняют. Получают 18.4 г (73.0%) окт-4-ин-1-ола (3), т.кип. $79-82^\circ\text{C}$ / 4 мм рт.ст. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1045, 1140, 1200, 1420 (C-O-); 2220 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 0.80 (3H, т, $\text{C}^8\text{-H}$, $J=7.0$); 1.44-1.60 (4H, м, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$); 2.10-2.19 (4H, м, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$); 3.42 (2H, т, $\text{C}^1\text{-H}$, $J=7.1$); 3.82 (1H, уш. с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO/CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 13.0 (C^8), 14.7 (C^7), 20.2 (C^2), 21.8 (C^6), 31.8 (C^3), 59.4 (C^1), 79.1 (C^5), 79.8 (C^4).

(Z)-Окт-4-ен-1-ол (5). В сосуд для гидрирования, предварительно продутый водородом, помещают суспензию 474 мг (1.9 ммоль) $\text{Ni}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ в 17.0 мл абс.этанола, добавляют по каплям раствор 72.9 мг (1.9 ммоль) NaBH_4 в 6.3 мл абс.этанола и перемешивают до прекращения выделения водорода. Далее к реакционной смеси добавляют по каплям 0.19 мл этилендиамина и 2.0 г (0.158 моля) окт-4-ин-1-ола (3) и перемешивают в течение 6.5-7 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат разбавляют эфиром, промывают водой. Раствор высушивают сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан-эфир, 10:1). Выделяют 1.60 г (79.0%) (Z)-окт-4-ен-1-ола (5), R_f 0.44 (гексан-эфир, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1020, 1100, 1420 (C-O-); 720, 1636 ($\text{Z-C}=\text{C}$); 3300-3500 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 0.88 (3H, т, $\text{C}^8\text{-H}$, $J=7.1$); 1.32-1.46 (4H, м, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$); 1.95-2.10 (4H, м, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$); 3.38 (2H, т, $\text{C}^1\text{-H}$, $J=7.2$); 5.30 (2H, т, $\text{C}^4\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$, $J=10.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO/CCl_4 -1/3), δ , м. д., Гц: 13.3 (C^8), 22.2 (C^7), 23.1 (C^2), 28.5 (C^6), 32.4 (C^3), 60.2 (C^1), 128.9 (C^5), 129.3 (C^4).

(Z)-Окт-4-енилацетат (2). В реакционную колбу помещают раствор 1.28 г (0.01 моля) (Z)-окт-4-ен-1-ола (5) в 20 мл абс эфира, охлаждают до -15°C и добавляют 1.11 г (0.011 моля) триэтиламина, затем добавляют по каплям 0.85 г (0.011 моля) хлористого ацетила и 30 мл абс. эфира. Реакционную смесь перемешивают при $-13\div-15^\circ\text{C}$ в течение 2 ч,

затем еще 2 ч при комнатной температуре. Фильтруют образовавшуюся соль третичного амина, несколько раз промывают эфиром. Далее экстракт промывают водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушат сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – гексан-эфир, 20:1). Выделяют 1.40 г (82.0 %) (Z)-окт-4-енилацетата (2), R_f 0.58 (гексан-эфир, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1020, 1120 (C-O-); 710, 1660 (C=C); 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (DMSO/ CCl_4 -1/3), δ , м. д., Γ_y : 0.88 (3H, т, $\text{C}^8\text{-H}$, $J = 7.1$); 1.44-1.60 (4H, м, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 1.60-1.66 (2H, м, $\text{C}^6\text{-H}$), 2.01 (3H, с, CH_3COO), 2.05-2.13 (2H, м, $\text{C}^3\text{-H}$), 3.97 (2H, т, $\text{C}^1\text{-H}$, $J = 6.5$), 5.37 (2H, м, $\text{C}^4\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$).

ԱՐԵՎԵԼՅԱՆ ՊՏՂԱԿԵՐԻ (*Grapholita molesta*) ՍԵՌԱԿԱՆ ՖԵՐՈՄՈՆ (Z)-ԴՈԴԵՑ-8-ԵՆԻԼԱՅԵՏԱՏԻ ՄԻՆԹԵԶԻ C_8 -ԲԱՂԱՎԻՐԱՄԱՍ (Z)-ՕԿՏ-4-ԵՆԻԼԱՅԵՏԱՏԻ ՍՏԱՅՄԱՆ ՆՈՐ ՃԱՆԱԳԱՐՏ

**Դ.Ա.ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Գ.Մ.ՄԱԿԱՐՅԱՆ, Կ.Ա.ԳԱՐԻԲՅԱՆ, Մ.Գ.ԱԶԻԶՅԱՆ,
Ն.Ս.ՆԵՐՍԻՍՅԱՆ և Ն.Բ.ՍԱՐԳՍՅԱՆ**

Առաջարկվել է վտանգավոր կարանտինային վնասատու արևելյան պտղակերի (*Grapholitha molesta*) սեռական ֆերոմոն (Z)-դոդեց-8-ենիլացետատի սինթեզի C_8 -բաղադրամաս հանդիսացող (Z)-օկտ-4-ենիլացետատի ստացման նոր ճանապարհ՝ տետրահիդրֆուրֆուրիլքլորիդի հիման վրա: Մեթոդի էական առանձնահատկությունը կայանում է նրանում, որ C_8 -բաղադրիչի սինթեզի հիմնական փուլերից մեկը՝ օկտ-4-ին-1-ոլի ստացումը, տեղի է ունենում մեկ փուլով և 73% ելքով, այսինքն՝ տետրահիդրֆուրֆուրիլքլորիդի դեցիկլում-դեհիդրոհալոգենացումը և ալկիլումն ընթանում են միաժամանակ մեկ կոլբայում:

Այնուհետև նիկելի բորիդի կատալիզատորի՝ NiP-2-ի ներկայությամբ իրականացվել է օկտ-4-ին-1-ոլի ցիս-հիդրումը: Ստացված (Z)-օկտ-4-են-1-ոլի ացիլացումով սինթեզվել է C_8 -բաղադրիչ (Z)-օկտ-4-ենիլացետատը:

A NEW WAY FOR PREPARING (Z)-OCT-4-ENYL ACETATE – THE C_8 – COMPONENT IN THE SYNTHESIS OF (Z)-DODEC-8-ENYL ACETATE – THE SEX PHEROMONE OF THE EASTERN MOTH (*Grapholitha molesta*)

**D. A. MKRTCHYAN, G. M. MAKARYAN, H. A. GARIBYAN, M. G. AZIZYAN,
H. S. NERSISYAN and H. B. SARGSYAN**

A new way is proposed for preparing (Z)-oct-4-enyl acetate – the C_8 -component in the synthesis of (Z)-dodec-8-enylacetate – the sex pheromone of the dangerous quarantine plant pest of the Eastern Moth (*Grapholitha molesta*) based on tetrahydrofurfuryl chloride. An essential feature of the method is that one of the key stages of the C_8 -component synthesis is the synthesis of oct-4-in-1-ol, which proceeds in one stage with 73% yield, i.e. decyclization-dehydrohalogenation and alkylation of tetrahydrofurfuryl chloride take place simultaneously in one reaction vessel.

Next, the partial hydrogenation of oct-4-yn-1-ol was carried out in the presence of a nickel boride catalyst NiP-2. By acylation of the obtained *cis*-oct-4-en-1-ol, *cis*-oct-4-enyl acetate, a C_8 -component, was synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Васильев В.П., Лившиц И.З.* Вредители плодовых культур. М., Колос, 1984, 399 с.
- [2] *Шутова Н.Н., Сметник А.И.* Карантинные вредители, болезни растений и сорняки. М., Агропромиздат, 1986, с.143.
- [3] *Roelofs W.L., Comeau A., Selle R.* // Nature (London), 1969, 224, p. 723.
- [4] *Beroza M., Muschik G.M., Glutry G.R.* // Nature-New Biol., 1973, v. 244, №135, p.149.
- [5] *Roelofs W.L.,Carde R.T., Tettle J.* // Environ. Entomol., 1973, v. 2, №2, p. 252.
- [6] *Holan G., O'Keefe D.F.* // Tetrahedron Lett., 1973, №9, p.673.
- [7] *Mori K., Uchida M., Matsui M.* // Tetrahedron, 1977, v. 33, №4, p. 385.
- [8] *Incecticide Chemistry Group, Acad. Sin., Peking.* // Hua Hsueh Hsueh Pao, 1977, v. 35, №3-4, p. 385 // Chem. Abstrs., 1979, 89, 196930h.
- [9] *Liu, F. C., Li Y-W., Lin J., Zhu H-Y., Li Q., Zong Q-S.* // Chem. J. of Chin. Univ., 2003, v. 24, №6, p.1040.
- [10] *Huang G.Z., Li J.M., Lu J.L., Aisa H.A.* // Chem. of Natur. Comp., 2006, v. 42, №6, p. 592.
- [11] *Petrushkina E.A., Kalinin V.N.* // Russ. J. of Gen. Chem., 2008, v. 78, №10, p. 1897.
- [12] *Բալյան Զ.Վ., Նսկորյան Վ.Վ., Մկրտչյան Դ.Ա., Ներսիսյան Ն.Ս., Սարգսյան Ն.Բ.* // Նայկական պեդական մանկավարժական համալսարանի գիտական փոհեկագիր, բնական գիտություններ, 2014, №24-25 (2-3), էջ 1. [13] *Org.Synth.*, Ed.J.Wiley and Sons.Inc., London, 1955, v. 3, p. 698.
- [14] *Brown C.A., Ahuja V.K.* // J. Chem.Soc. Chem.Communs., 1973, №15, p. 553.
- [15] *Ciotlaus I., Cansca L., Andreica A.M., Orpean I.* // Rev.Chem. (Bucharest), 2017, v. 68, №1, p. 157.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

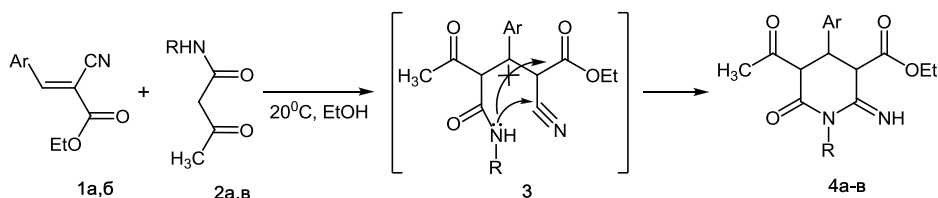
УДК 547.39+547.327+547.318

БЕСКАТАЛИЗНАЯ РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ С УЧАСТИЕМ АРИЛМЕТИЛИДЕНЦИАНУКСУСНОГО ЭФИРА И АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Интерес к реакции Михаэля в значительной степени обусловлен тем, что этой реакцией можно синтезировать многочисленные полифункционально замещённые соединения как линейного, так и карбо- и гетероциклического строения [1-4]. В этом ряду особое место занимают реакции, в которых участвующие доноры и акцепторы в своей молекуле содержат также функциональные группы, что дает возможность образуемому аддукту подвергнуться последующей внутримолекулярной циклизации. Последнее позволяет наблюдать также направление циклизации при наличии разных функциональных групп [5]. В реакции Михаэля важное значение имеет и природа применяемого катализатора, поскольку в зависимости от его основности и количества может изменять направление как нуклеофильного присоединения, так и циклизации [6]. Среди многочисленных примеров этой реакции описаны отдельные, когда взаимодействие происходит без катализатора [1].

Нами было выявлено, что взаимодействие арилметиленциануксусного эфира **1** с ариламидами ацетоуксусной кислоты **2** в абсолютном этаноле происходит при комнатной температуре без катализатора. Согласно данным ИК- и ЯМР-спектроскопии, образующийся аддукт Михаэля **3** в указанных условиях подвергается дальнейшей азациклизации, причем в качестве электрофила выступает, как ни странно, сравнительно менее реакционноспособная цианогруппа с образованием этил 5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов (**4**) с выходами 72-85% (схема). Указанные взаимодействия аналогично происходят и в присутствии триэтиламина.

Схема



Ar=C₆H₅, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (а); Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃ (б); Ar=C₆H₅, R=2-CH₃C₆H₄ (в).

Таким образом, нами найден новый эффективный метод синтеза, по реакции Михаэля, многофункционально замещенных пиперидинов, при комнатной температуре без применения катализатора.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц, растворитель – ДМСО-d-CCl₄ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике “Voëtius”.

Общая методика проведения взаимодействия арилметиленциануксусного эфира (1) с ариламидами ацетоуксусной кислоты (2). Абсолютный этанольный раствор эквимольных количеств соединений 1 и 2 оставляют при 20-25°C на один день. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из абс. этанола.

Этил 5-ацетил-1-(2,4-диметилфенил)-2-имино-6-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (4а). Из 0.8 г (4 ммоль) 1а и 0.82 г (4 ммоль) 2а получают 1.26 г (77%) 4а, т. пл. 164°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3267 (=NH), 1750 (COOC), 1715 (CO), 1647 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.10 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂O); 1.78 с (3H, o-CH₃ Ar); 2.21 с (3H, p-CH₃ Ar); 2.38 с (3H, COCH₃); 3.95-4.05 м (2H, OCH₂); 4.04 дд (1H, J=11.6, 5.1, CHPh); 4.47 д (1H, J=5.1, CHCOCH₃); 4.68 д (1H, J=11.6, CHCO₂Et); 6.65 д (1H, J=8.0, 6-H C₆H₃); 6.76 дд (1H, J=8.0, 2.0, 5-H C₆H₃); 6.82 д (1H, J=2.0, 3-H C₆H₃); 7.22-7.34 м (3H, C₆H₅); 7.36-7.41 м (2H, C₆H₅); 9.58 с (1H, =NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.3 (CH₃, Et); 17.2 (o-CH₃-Ar); 20.3 (p-CH₃ Ar); 28.5 (COCH₃); 41.1 (CHCO₂Et); 42.6 (CH-Ph); 61.4 (OCH₂); 62.3 (CH-Ac); 115.2; 124.7 (CH); 125.8(CH); 127.3 (CH); 127.6 (2.CH); 128.7 (2.CH); 130.2 (CH); 131.6, 132.5, 134.3, 135.8, 163.5 (CO), 164.1 (CO), 201.1 (CO). Найдено, %: С 70.61; Н 6.22; N 6.58. С₂₄Н₂₆N₂O₄. Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89.

Этил 5-ацетил-1-(2,4-диметилфенил)-2-имино-4-(4-метоксифенил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4б). Из 0.35 г (1.5 ммоль) 1б и

MICHAEL'S NONCATALISM REACTION WITH PARTICIPATION OF ARYLMETHYLIDENCYANOACETIC ESTER AND ARYLAMIDES OF ACETHOACETIC ACID

A. A. SARGSYAN, S. S. HAYOTSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN, A. E. BADASYAN, K. A. AVAGYAN, H. A. PANOSYAN, S. G. KONKOVA and M. S. SARGSYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyun Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

It has been shown that the interaction of arylmethylidencyanoacetic ester (acceptor) and acetoacetic acid aryl amides (donor) takes place at room temperature without a catalyst, forming ethyl 5-acetyl-1,4-diaryl-2-imino-6-oxopiperidine-3-carboxylates in high yields. This result suggests, that without a catalyst, not only Michael addition, but also intramolecular azacyclization of the intermediate adduct resulting from this reaction occurs. It is interesting to note, that in the azacyclization of this adduct, only the cyanic group acts as an electrophilic center. It is necessary to add, that in the presence of triethylamine, the indicated interaction proceeds in a similar way.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Органические реакции / Сборник 10, 1963, с.187.
- [2] *Dyachenko V.D., Tkachev R.P.* // Russian Journal of Organic Chemistry, 2003, v.39, №6, p.757 (ЖОрХ, 2003, т. 39, №6, с. 807).
- [3] *Саргсян М.С., Айюцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1, с. 100.
- [4] *Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* α-Цианотиоацетамид, М., ТЕХНОСФЕРА, 2018, с. 71.
- [5] *Dyachenko V.D., Tkachev R.P.* // Russian Journal of Organic Chemistry, 2006, v.42, №2, p.149 (ЖОрХ, 2006, т. 42, №2, с. 167).
- [6] *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // ХГС, 1998, №2, с.208.

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

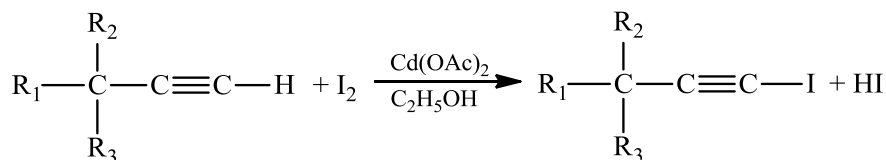
Поступило 29 V 2019

А. А. САРГСЯН
С. С. АЙЮЦЯН
А. Х. ХАЧАТРЯН
А. Э. БАДАСЯН
К. А. АВАГЯН
Г. А. ПАНОСЯН
С. Г. КОНЬКОВА
М. С. САРГСЯН

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ЙОДАЛКИНОВ В ПРИСУТСТВИИ АЦЕТАТА КАДМИЯ (II)

К настоящему времени в литературе известно небольшое количество работ по синтезу и превращениям замещенных йодалкинов, являющихся перспективными реагентами в органическом синтезе. Их получение основано на использовании йодоводородной соли *N*-йодморфолина [1], калиевых солей алкинилтрифторборатов [2] и йодида хлора [3]. Описаны также примеры получения замещенных йодалкинов в условиях взаимодействия терминальных алкинов с йодом в присутствии солей меди с использованием межфазного катализа [4]. Известно также, что при обработке алкенов йодом и ацетатом кадмия (II) в уксусной кислоте по реакции Вудворта с высокими выходами образуются α-йодацетаты — продукты присоединения по двойной связи [5]. Следует отметить, что продукты замещения тройной связи йодом в присутствии ацетата кадмия (II) выделены не были.

Нами разработан простой метод синтеза замещенных йодалкинов с использованием ацетата кадмия (II). Оказалось, что при взаимодействии проп-2-ин-1-ола (**1а**), проп-2-ин-1-ил ацетата (**1б**) и 2-метилбут-3-ин-2-ола (**1в**) с йодом в присутствии ацетата (II) кадмия в этаноле после обработки тиосульфатом натрия и содой образуются соответствующие ацетиленовые йодпроизводные — 3-йодпроп-2-ин-1-ол (**2а**), 3-йодпроп-2-ин-1-ил ацетат (**2б**) и 4-йод-2-метилбут-3-ин-2-ол (**2в**).



- где а) $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OH}$
 б) $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OAc}$
 в) $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$, $\text{R}_3=\text{OH}$

Диагностическим тестом, подтверждающим строение соединений **2(а-в)** являются сигналы в спектре ЯМР ^{13}C алкинового атома углерода, связанного с йодом.

Экспериментальная часть

Общая методика получения соединений 2 (а-в). В 20 мл этанола при 25°C растворяли 6.9 г (0.03 моля) ацетата кадмия (II) и по каплям добавляли 0.03 моля алкина **1(а-в)**. Реакционную смесь перемешивали 30 мин, прибавляли 7.5 г (0.03 моля) кристаллического йода и продолжали перемешивание в течение 6 ч. Далее к реакционной смеси последовательно добавляли 10 мл 10% раствора тиосульфата натрия и 10 мл 20% раствора соды, перемешивали 30 мин при 25°C, выдерживали 12 ч при той же температуре, экстрагировали эфиром, экстракты сушили MgSO_4 , растворитель удаляли на ротационном испарителе. Выделяли:

1) 3.22 г (59%) 3-йодпроп-2-ин-1-ола (**2а**), т.кип. 47°C (2 мм рт ст), n_D^{20} 1.5293. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.02 с (2H, OCH_2), 5.2 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.9 ($\text{C}\equiv\text{C-I}$), 72.9 (OCH_2), 122.0 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-I}$). Найдено, %: C 20.10; H 1.79; I 70.24. $\text{C}_3\text{H}_3\text{IO}$. Вычислено, %: C 19.80; H 1.66; I 69.74.

2) 3.9 г (58%) 3-йодпроп-2-ин-1-ил ацетата (**2б**), т.кип. 59°C (2 мм рт ст), n_D^{20} 1.5318. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.09 с (3H, CH_3), 4.67 с (2H, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.2 ($\text{C}\equiv\text{C-I}$), 20.0 (CH_3), 52.5 (OCH_2), 85.5 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-I}$), 168.5 (CO). Найдено, %: C 26.95; H 2.32; I 55.95. $\text{C}_5\text{H}_5\text{IO}_2$. Вычислено, %: C 26.81; H 2.25; I 56.65.

3) 3.6 г (57%) 4-йод-2-метилбут-3-ин-2-ола (**2в**) с физико-химическими константами и данными ЯМР ^1H , идентичными данным, приведенным в работе [1]. Т.кип. 47°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5410, Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 с (3H, CH_3), 5.01 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 3.7 ($\text{C}\equiv\text{C-I}$), 31.2 (2 CH_3), 64.6 (CCH_3), 99.4 ($\text{C}\equiv\text{C-I}$). Найдено, %: C 28.95; H 3.41; I 61.25. $\text{C}_5\text{H}_7\text{IO}$. Вычислено, %: C 28.60; H 3.36; I 60.43.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian "Mercury-300 VX" с резонансной частотой 300.077 и 75.462 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены для раствора $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$: 1/3 относительно внутреннего ТМС при 303 К. Ход реакции контролировали по ТСХ на пластинках "Silufol UV-254", проявители – KMnO_4 . ГЖХ анализ проведен на приборе "ЛХМ-80МД" (модель 3).

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՅՈՂԱԿԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ՝ ԿԱԴՄԻՈՒՄԻ (II) ԱՅԵՏԱՏԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԲ

Ն. Գ. ՀՈԲՈՍՅԱՆ

Առաջարկվել է տեղակալված յոդակլինների սինթեզի մատչելի եղանակ պրոպ-2-ին-1-ոլի, պրոպ-2-ին-1-իլ ացետատի ու 2-մեթիլբուտ-3-ին-2-ոլի և յոդի փոխազդեցության հիման վրա՝ կադմիումի (II) ացետատի ներկայությամբ էթանոլում:

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED IODOALKYNES IN THE PRESENCE OF CADMIUM (II) ACETATE

N. G. HOBOSYAN^{a,b}

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

^b Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University
17, Tigran Mets Str., Yerevan, 0010, Armenia
E-mail: ninahobosyan@mail.ru

A convenient and selective method for the preparation of substituted iodoalkynes based on the interaction of prop-2-yn-1-ol, prop-2-yn-1-yl acetate and 2-methylbut-3-yn-2-ol with iodine in the presence of readily available cadmium (II) acetate in ethanol has been developed by us. The procedure lasts for 5-30 *min* with stirring at 25°C. The diagnostic test confirming the structure of substituted iodoalkynes are the signals in the ¹³C NMR spectrum of the alkyne carbon atom associated with iodine. The reaction was monitored by TLC on Silufol UV-254 plates and after the completion of the reaction, the products were extracted by ether (3×10 *ml*), the combined ethereal extracts were washed with the solutions of 10% Na₂S₂O₃ and 20% NaHCO₃, dried over anhydrous magnesium sulfate and the ether was removed on a rotary evaporator.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hein J.E., Tripp J.C., Krasnova L.B., Sharpless K.B., Fokin V.V. // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, v.48, p.8018.
- [2] Kabalka G.W., Mereddy A.R. // *Tetrahedron. Lett.*, 2004, v. 45, p.1417.
- [3] Al-Hassan M.I. // *J. Organometal. Chem.*, 1989, v. 372, p.183.
- [4] Jeffery T. // *Chem. Commun.*, 1988, p. 909.
- [5] Myint Y.Y., Pasha M.A. // *J. Chem. Res.*, 2004, p.333.

^a Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
^b Армянский государственный педагогический
университет им. Х.Абовяна
Армения, 0010, Ереван, пр. Тиграна Меца, 17
E-mail: ninahobosyan@mail.ru

Н. Г. ОБОСЯН^{a,b}

Поступило 18 VI 2019

НЕКРОЛОГ

АКОП АГАРОНОВИЧ МАТНИШЯН

8 января 2019 года после продолжительной тяжелой болезни на 78-ом году жизни в Бостоне (США) скончался видный армянский учёный, доктор химических наук Акоп Агаронович Матнишян.

Получив высшее образование в Москве и проработав в ведущих научных институтах АН СССР, в 1971 году он переехал в Ереван, чтобы продолжить научную деятельность на родине. Основными направлениями его научных исследований были синтез, изучение структуры и свойств полимеров с системой сопряженных связей, а также выявление механизмов, приводящих к образованию регулярных полимеров и новых материалов для создания органических металлов и полупроводников.

Защитив докторскую диссертацию в 37 лет, он стал одним из самых молодых докторов наук в Армении. С 1987 года А.А. Матнишян занимался разработкой новых экологически чистых и экономически доступных технологий получения функциональных полимеров на основе ацетилена.

Результаты многолетних исследований А.А.Матнишяна были оформлены в виде 400 статей, опубликованных в авторитетных отечественных и зарубежных научных журналах. Он был членом Совета по высокомолекулярным соединениям и Совета по полупроводниковым материалам АН СССР, членом редакционной коллегии “Химического журнала Армении”. Часть из полученных 65 патентов имела гриф “Для служебного пользования”, что является красноречивым признанием их важности.

Под его непосредственным руководством были защищены 10 кандидатских диссертаций. Кроме того, он был консультантом пяти докторских диссертаций.

Научное сообщество Армении понесло тяжелую утрату. Память о нем навсегда останется в сердцах коллег и близких А. А.Матнишяна.

Редакция “Химического журнала Армении”

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 адресу: <http://chemjournal.sci.am> и www.flib.sci.am

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие положения

К публикации в «Химическом журнале Армении» принимаются материалы, содержащие результаты оригинальных исследований, оформленные в виде **полных статей, кратких сообщений и писем в редакцию**.

Журнал публикует работы по **всем направлениям химической науки**, в том числе по общей и неорганической химии, физической химии и химической физике, органической химии, металлоорганической и координационной химии, химии полимеров, химии природных соединений, биоорганической химии и химии материалов.

Статьи, предлагаемые к публикации в разделе биоорганической химии, должны быть посвящены получению новых потенциально биологически активных соединений, в том числе и выделенных из природных объектов. **При описании новых веществ, обладающих значительной (в сравнении с применяемыми в медицине лекарствами) биологической активностью**, статья может содержать результаты биологических исследований, включающие ссылки на использованные методы изучения биологической активности, информацию о типе использованных биообъектов, активности и токсичности синтезированных препаратов в сопоставлении с соответствующими показателями применяемых в медицине лекарств.

В заключении следует привести краткий аргументированный вывод о связи между структурой и биологической активностью исследованных соединений. Опубликованные материалы, а также материалы, представленные для публикации в других журналах, к рассмотрению не принимаются.

Авторские обзоры должны представлять собой обобщение и анализ результатов цикла работ одного или нескольких авторов по единой тематике.

Полные статьи принимаются объемом до 12 страниц, объем **краткого сообщения** — не более 5 страниц машинописного текста. **Письма в редакцию** должны содержать изложенные в краткой форме научные результаты принципиально важного характера, требующие срочной публикации. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи независимо от их объема.

Для публикации статьи авторам необходимо представить в редакцию следующие материалы и документы:

- 1) направление от организации (в 1 экз.);
- 2) экспертное заключение (для граждан РА) (в 1 экз.);
- 3) подписанный всеми авторами текст статьи, включая аннотацию, таблицы, рисунки и подписи к ним (все в 2-х экз.);
- 4) графический реферат (в 2-х экз.);

Статья должна быть написана сжато, аккуратно оформлена и тщательно отредактирована. Не допускается дублирование одних и тех же данных в таблицах, в схемах и рисунках.

Автор несет полную ответственность за достоверность экспериментальных данных, приводимых в статье.

Все статьи, направляемые в редакцию, подвергаются рецензированию и научному редактированию.

Статья, направленная авторам на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде **вместе с ее первоначальным вариантом** в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии и поясняющее все внесенные изменения. **Статья, задержанная на**

исправлении более двух месяцев или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая.

Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи и корректуру.

Структура публикаций

Публикация **обзоров, полных статей и кратких сообщений** начинается с индекса УДК, затем следуют заглавие статьи, инициалы и фамилии авторов, развернутые названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений, номера факсов и адреса электронной почты. Далее приводится краткая аннотация (не более 20 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов.

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисовочными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

Пример оформления заглавия статьи, списка авторов, адресов учреждений, аннотации.

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,^a Ю. Н. Белоконь^b и К. Фишер^b

^a Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

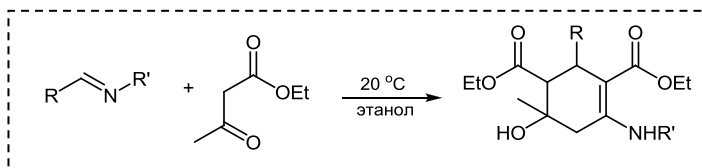
^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

^b Институт органического катализа ИФОР Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофенона.

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

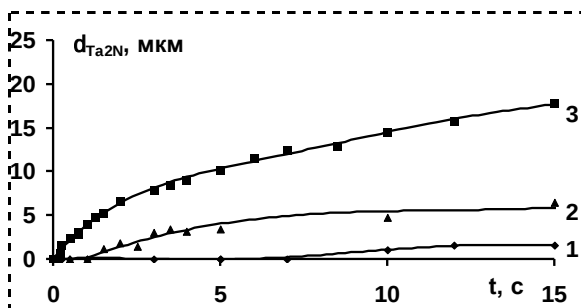
М. С. Саргсян
С. С. Айоян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 511

Кинетика высокотемпературного азотирования тантала в изотермических условиях

Ц. А. Адамян
Е. Н. Степанян
А. А. Чатилян
С. Л. Харатян



Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №3, с. 316

Оформление статей в «Химическом журнале Армении»

Текст статьи печатается **через 1.5 интервала** (без помарок и вставок) на белой бумаге стандартного размера (формат А4) с полями 3 см с левой стороны, 1.5 см с правой стороны, 2.5 см сверху, 2.5 см снизу, **размер шрифта — 12**.

Все страницы рукописи, включая список литературы и графический реферат, нумеруются.

Уравнения, схемы, таблицы, рисунки и ссылки на литературу нумеруются **в порядке их упоминания в тексте**.

Список цитируемой литературы должен включать ссылки на наиболее существенные работы по теме статьи. В тексте статьи должны быть упомянуты **все ссылки**, приведенные в списке литературы. В тексте **ссылки** на литературу даются в квадратных скобках и нумеруются **строго в порядке их упоминания**. Список литературы печатается на отдельной странице с указанием инициалов и фамилий **всех авторов**.

Список литературы должен быть оформлен следующим образом:

Книги: Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М., Химия, 1973, 58 с.

Статьи в сборниках: Ола Дж., Фарук О., Пракаш Дж. К.С. в кн: Активация и каталитические реакции алканов / под ред. К.М.Хилла. М., Наука, 1992, с. 39.

При цитировании переводных изданий после выходных данных русскоязычной версии в квадратных скобках необходимо указать выходные данные оригинального издания. Например: *Внутреннее вращение молекул.* / под ред. В.Д.Орвилл-Томаса. М., Мир, 1974, 374 с. [Internal Rotation in Molecules, Ed. W. J. Orville-Thomas, Wiley, New York, 1974, 329 pp.].

Журналы: Gal'pern E.G., Stankevich I.V., Chistyakov A.L., Chernozatonskii L.A. // Chem. Phys. Lett., 1997, v.269, p.85.

При цитировании русскоязычного журнала, переводимого за рубежом, необходимо приводить ссылку и на англоязычную версию. Например: Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2005, с.804 [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2005, 54, 820].

Патенты: А.с. 9854 СССР // Б.И., 1978, 61. или: US Pat. 55973 // *Chem. Abstrs.*, 1982, 97, 150732.

Диссертации: Ковалев Б.Г. Автореф. дисс. «...» доктора хим. наук. Город, институт, год, стр.

Программы: Sheldrick G. M., *SHELXL93, Program for the Refinement of Crystal Structure*, Göttingen University, Göttingen (Germany), 1993.

Банки данных: *Cambridge Structural Database System, Version 5.17*, 1999.

Ссылки на неопубликованные результаты и частные сообщения даются исключительно в виде сносок, а в списке литературы не приводятся и не нумеруются. При цитировании неопубликованных работ и частных сообщений необходимо представить разрешение от лица, на чьи данные приводится ссылка.

Памятка для авторов

Для максимального **сокращения сроков публикации** редакция просит авторов обратить особое внимание на **оформление статьи**.

Общие положения

Материалы, представляемые в редакцию:

☐ фамилия, имя, отчество и координаты лица, с которым редакция должна вести переписку (почтовый адрес, номер телефона, номер факса, адрес электронной почты). Фамилия автора, ответственного за переписку, должна быть отмечена звездочкой.

☐ направление от организации

☐ экспертное заключение (для граждан РА)

☐ текст статьи, аннотации на русском, английском и армянском языках на отдельных страницах (либо в тексте), рисунки и таблицы (все в 2 экз.)

☐ графический реферат

☐ **последовательность расположения частей статьи** (кроме писем в редакцию):

☐ индекс УДК

☐ название статьи

☐ автор(ы)

☐ развернутое название научной организации

☐ почтовый адрес с индексом

☐ факс

☐ адрес электронной почты

☐ аннотация

☐ **собственно текст статьи**

☐ введение

☐ постановка задачи

для статей физико-химической тематики:

☐ экспериментальная часть

☐ обсуждение полученных результатов с заключением

для статей, посвященных синтезу:

☐ обсуждение полученных результатов с заключением

☐ экспериментальная часть

☐ благодарности

☐ список литературы

Требования к оформлению и подготовке рукописи

□ В экспериментальной части должны быть представлены доказательства строения и чистоты всех новых соединений, источники использованных нетривиальных реагентов или методики их получения, а также условия дополнительной подготовки реагентов и растворителей.

□ Для всех синтезированных соединений следует дать названия по номенклатуре IUPAC. Металлоорганические комплексы могут быть названы по системе *Chemical Abstracts*.

□ Все таблицы, схемы, рисунки, соединения и ссылки на литературу должны нумероваться строго в порядке упоминания в тексте.

□ На осях графиков должны быть указаны наименования и единицы измерения соответствующих величин.

□ Рисунки спектров не должны быть выполнены от руки.

□ Все используемые аббревиатуры и сокращения должны соответствовать приведенному в Правилах для авторов списку или расшифровываться при первом упоминании.

□ Данные рентгеноструктурного исследования следует представлять в виде рисунка(ков) молекулы (с пронумерованными атомами) или кристаллической упаковки и таблиц, содержащих необходимые геометрические характеристики молекул (основные длины связей, валентные и торсионные углы).

□ Для основного текста статьи обязательно использование шрифта Unicode, желательно Times New Roman, для греческих букв — шрифт Symbol.

□ Символы переменных физических величин (например, температура — T), единицы их измерения (К), стереохимические дескрипторы (*цис*, Z , R), локанты (N -метил), буквенные (но не цифровые) символы при обозначении групп симметрии должны быть напечатаны курсивом ($C2v$, но не $C2v$).

□ В списке литературы должны использоваться только стандартные сокращения названий журналов.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ընդհանուր և ֆիզիկական քիմիա

- Ջաքարյան Մ.Կ., Նիսիյան Օ.Մ., Այդինյան Ս.Վ., Խառատյան Ս.Լ.
*Փոխազդեցության մեխանիզմը $WO_3-NiO-Mg-C$ համակարգում. Դերի-
վատողբաֆիական ուսումնասիրություն*..... 223
- Մանուկյան Ջ.Հ., Դավթյան Ա.Հ., Արսենտև Ս.Դ., Թավադյան Լ.Ա. *Ֆուլ-
թիմի հակառակիկալային ռեակցիոն կենտրոնները: Քվանտաքիմիա-
կան հաշվարկ*..... 233

Անալիտիկ քիմիա

- Սինասյան Է.Վ., Ծատուրյան Ա.Հ., Քալանթարյան Ն.Բ., Հարություն-
յան Բ.Ա. *Ծիրանագույն ոչ ծծմբային ֆոտոսինթեզող բակտերիաների
կուլտուրալ հեղուկում 5-ամինալեվուլինաթիմի նույնականացումը
ԲԱՀԿ եղանակով*..... 243
- Քալանթարյան Ն.Բ., Ստեփանյան Լ.Ա., Դադայան Ա.Ս., Սինաս-
յան Է.Վ., Գոգինյան Վ.Բ. *Parachlorella kessleri և Chlorella vulgaris
կանաչ միկրոօրգանիզմների համեմատական բնութագրերը՝ որպես սպիտա-
կուցային հավելում*..... 249

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

- Հարությունյան Ա.Ա., Դուկասյան Գ.Տ., Գևորգյան Բ.Ա., Հարություն-
յան Ա.Դ., Դանագուլյան Գ.Հ. *2-[(E)-2-Արիլ-5թենիլ]-6-յոդ-3-
ֆենիլթիլ-3,4-դիհիդրո-4-քինազոլինների սինթեզ*..... 256
- Իրադյան Մ.Ա., Իրադյան Ն.Խ., Հարությունյան Ա.Ա. *Հինգանդամանի հե-
տերոցիկլեր՝ պիրոլը, ֆուրանը, թիոֆենը, չարորակ նորազոյացություն-
ների ալթմյան քիմիոթերապիայում (փոքր ակնարկ)* 260
- Սարգսյան Ա.Ա., Հայոցյան Ս.Ս., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է.,
Փանոսյան Հ.Ա., Ավագյան Կ.Ա., Կոնկովա Ս.Գ., Սարգսյան Մ.Ս.
*Ֆունկցիոնալ տեղակալված ցիկլոհեքսանոնների առանձնահատկու-
թյունները օքսիմացման ռեակցիաներում* 282
- Հոբոսյան Ն.Գ., Դարիբյան Հ.Ա., Մակարյան Գ.Մ., Հակոբյան Լ.Կ.,
Սարգսյան Հ.Բ. *α-Հիդրօքսիթիոնների ու դրանց ածանցյալների տեղա-
կալման և էսթերացման ռեակցիաների որոշ առանձնահատկություններ*. 292
- Հասրաթյան Ա.Հ., Կոնկովա Ս.Գ., Հայոցյան Ս.Ս., Ջաքարյան Գ.Վ.,
Մարկոսյան Ա.Ջ., Հակոբյան Ռ.Մ., Աթաբարյան Հ.Ս. *1,3-Դիքլոր-
բուտ-2-ենի հիդրոլիզի ռեակցիայի հետազոտումը N-մեթիլմորֆոլին N-
օքսիդ-Ջուր համակարգում նատրիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ* 300
- Սարգսյան Մ.Ս., Ավագյան Կ.Ա., Սարգսյան Ա.Ա., Բադասյան Ա.Է.,
Խաչատրյան Ա.Խ., Ավագյան Ա.Գ., Բալյան Ա.Ա., Կոնկովա Ս.Գ.,
Հայոցյան Ս.Ս. *Արիլմեթիլիդենմալոնոնիտրիլի փոխազդեցությունը
մալոնաթիմի արիլամիդոէսթերների հետ: Բազմաֆունկցիոնալ տեղա-
կալված 1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիդինների սինթեզ*..... 304

Թոփուզյան Վ.Օ., Դազոյան Վ.Մ., Հովհաննիսյան Ա.Ա., Գալստյան Լ.Խ. (Z)-4-Արիլիդեն-5-օքսո-2-ֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-իմիդազոլ-1-ի կար- բոնաթթուների ամինոամիդների սինտեզն ու հակախոլինէսթերազային հատկությունները.....	313
Հասրաթյան Ա.Հ. Ֆենոլի ալկիլացումը հալոգենալկաններով միջֆազ կատա- լիզի պայմաններում և N-մեթիլմորֆոլին N- օքսիդ/ջուր համակարգում .	321
Առուստամյան Ժ.Ս., Մարգարյան Ռ.Է., Աղեկյան Ա.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե., Սկրտչյան Գ.Ս., Մինասյան Ն.Ս. 4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրա- հիդրո-2H-պիրան-4-կարբոնաթթվի հիման վրա մի շարք ամիդների, ամինոամիդների և դիամիդների սինթեզը և նրանց հակաարիթմիկ ակ- տիվության ուսումնասիրությունը.....	330
Գևորգյան Զ.Ա., Հարությունյան Ա.Դ., Գալստյան Մ.Վ., Ավակիմ- յան Զ.Ա., Ստեփանյան Գ.Մ., Մուրադյան Ռ.Ե., Գասպարյան Ս.Պ. 1,3-Դիազաադամանտանների իզատինային ֆրագմենտ պարունակող սպիրոածանցյալների սինթեզը և նրանց հակամանրէային հատկությու- նների ուսումնասիրությունը.....	340
Պողոսյան Ս.Հ., Պողոսյան Մ.Վ. Նոր սպիրո[ինդոլին-3,4'-պիրանո[3,2-հ]ի- նոլինների] սինթեզը.....	350
Սկրտչյան Դ.Ա., Մակարյան Գ.Մ., Դարիբյան Հ.Ա., Ազիզյան Մ.Գ., Ներսիսյան Հ.Ս., Սարգսյան Հ.Բ. Արևելյան պտղակերի (<i>Grapholita</i> <i>molesta</i>) սեռական ֆերոմոն (Z)-դոդեց-8-ենիլացետատի սինթեզի C ₈ - բաղադրամաս (Z)-օկտ-4-ենիլացետատի ստացման նոր ճանապարհ.....	356

Նամակներ խմբագրությանը

Սարգսյան Ա.Ա., Հայոցյան Ս.Ս., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Ավագյան Կ.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Կոնկովա Ս.Գ., Սարգսյան Մ.Ս. Արիլմեթիլդենցիտանքացախաթթվի էսթերի և ացետոքացախաթթվի արիլամիդների մասնակցությամբ առանց կատալիզատորի ընթացող Մի- քանիլի ռեակցիա.....	362
Հոբոսյան Ն.Գ. Տեղակալած յոդալկինների սինթեզ՝ կադմիումի (II) ացետա- տի ներկայությամբ.....	366

Մահախոսական

Վ. Ա. Մադնիշյան	369
Կանոններ հեղինակների համար.....	370

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

Закарян М.К., Ниазян О.М., Айдинян С.В., Харатян С.Л. ДТА/ТГ исследование механизма реакции в системе $\text{WO}_3\text{-NiO-Mg-C}$	223
Манукян З.О., Давтян А.Г., Арсентьев С.Д., Тавадян Л.А. Антирадикальные реакционные центры фолиевой кислоты. Квантово-химический расчет.....	233

Аналитическая химия

Минасян Э.В., Цатурян А.О., Калантарян Н.К., Арутюнян Б.А. Определение 5-аминолевулиновой кислоты в культуральных жидкостях несерных фотосинтезирующих бактерий методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	243
Калантарян Н.К., Степанян Л.А., Дадаян А.С., Минасян Э.В., Гогинян В.Б. Сравнительная характеристика зеленых микроводорослей <i>Parachlorella kessleri</i> и <i>Chlorella vulgaris</i> в качестве белковых добавок.....	249

Органическая и биорганическая химия

Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Данагулян Г.Г. Синтез 2-[(Е)-2-арил-1-этенил]-6-йод-3-фенилэтил-3,4-дигидро-4-хиназолинонов	256
Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Арутюнян А.А. Пятичленные гетероциклы - пиррол, тиофен, фуран, в современной химиотерапии злокачественных новообразований (мини-обзор).....	260
Саргсян А.А., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Авагян К.А., Конькова С.Г., Саргсян М.С. Особенности реакций оксимирования функционально замещенных циклогексанонов	282
Обосян Н.Г., Гарибян О.А., Макарян Г.М., Акопян Л.К., Саргсян А.Б. О некоторых особенностях реакций замещения и этерификации α -гидроксикислот и их производных.....	292
Асратян А.Г., Конькова С.Г., С Айоцян.С., Закарян Г.В., Маркосян А.Дж., Акопян Р.М., Аттарян О.С. Изучение реакции гидролиза 1,3-дихлорбут-2-ена в системе N-метилморфолин N-оксид – вода в присутствии гидроксида натрия.....	300
Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С.Г., Айоцян С.С. Взаимодействие арилметилиденмалононитрила с ариламидоэфирами малоновой кислоты. Синтез полифункционально замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов	304
Топузян В.О., Казоян В.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х. Синтез и антихолинэстеразные свойства аминоксиламидов (Z)-4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил-карбоновых кислот.....	313
Асратян А.Г. Алкилирование фенола галогеналканами в условиях межфазного катализа и в системе N-метилморфолин N-оксид/вода	321
Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Мурадян Р.Е., Мкртчян Г.С., Минасян Н.С. Синтез и изучение антиаритмической	

активности ряда амидов, аминокамидов и диамидов на основе 4-(3, 4-диметоксифенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты	330
<i>Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М., Мурадян Р.Е., Гаспарян С.П.</i> Синтез и изучение антибактериальной активности некоторых спиропроизводных-1,3-диазаадмантанов, содержащих изатинный фрагмент	340
<i>Погосян С.А., Погосян М.В.</i> Синтез новых спиро[индолин-3,4'-пирано[3.2- <i>h</i>]хинолинов]	350
<i>Мкртчян Д.А., Макарян Г.М., Гарибян О.А., Азизян М.Г., Нерсисян Р.С., Саргсян А.Б.</i> Новый путь получения (Z)-окт-4-енилацетата–C ₈ -компонента в синтезе (Z)-додец-8-енилацетата – полового феромона восточной плодоярки (<i>Grapholita molesta</i>)	356

Письма в редакцию

<i>Саргсян А.А., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Паносян Г.А., Конькова С.Г., Саргсян М.С.</i> Бескатализная реакция Михаэля с участием арилметилендициануксусного эфира и ариламидов ацетоуксусной кислоты	362
<i>Обосян Н.Г.</i> Синтез замещенных йодалкенов в присутствии ацетата кадмия (II)	366

Некролог

<i>А. А. Матнишян</i>	369
-----------------------------	-----

Правила для авторов	370
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Zakaryan M.K., Niazyan O.M., Aydinyan S.V., Kharatyan S.L.</i> Reaction pathway in the $\text{WO}_3\text{-NiO-Mg-C}$ system. DTA/TG study.....	223
<i>Manukyan Z.H., Davtyan A.H., Arsentev S.D., Tavadyan L.A.</i> Antiradical reaction centers of folic acid. Quantum-chemical calculation	233

Analytic Chemistry

<i>Minasyan E.V., Tsaturyan A.H., Kalantaryan N.K., Harutyunyan B.A.</i> Determination of 5-aminolevulinic acid in liquid cultures of purple non-sulfur photosynthesizing bacteria by high performance liquid chromatography.....	243
<i>Kalantaryan N.K., Stepanyan L.A., Dadayan A.S., Minasyan E.V., Goginyan V.B.</i> Comparative characteristics of green microalgae <i>parachlorella kessleri</i> and <i>chlorella vulgaris</i> as a protein additive	249

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Gevorkyan K.A., Harutyunyan A.D., Danagulyan G.G.</i> Synthesis of 2-[(E)-2-aryl-1-ethenyl]-6-iodo-3-phenylethyl-3,4-dihydro-4-quinazolinones	256
<i>Iradyan M.A., Iradyan N.S., Harutyunyan A.A.</i> Five membered heterocycles – pyrrol, thiophene, furan in modern chemotherapy of malignant neoplasms (mini-review).....	260
<i>Sargsyan A.A., Hayotsyan S.S., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Panosyan H.A., Avagyan K.A., Konkova S.G., Sargsyan M.S.</i> Features of oximation reactions of functionally substituted cyclohexanones.....	282
<i>Hobosyan N.G., Gharibyan H.A., Makaryan G.M., Hakobyan L.K., Sargsyan H.B.</i> On some features of the substitution and esterification reactions of α -hydroxy acids and their derivatives	292
<i>Hasratyan A.H., Konkova S.G., Hayotsyan S.S., Zakaryan G.V., Markosyan A.J., Akopyan R.M., Attaryan H.S.</i> Study of the reaction of hydrolysis of 1,3-dichlorobut-2-ene in the n-methylmorpholine n-oxide–water system in the presence of sodium hydroxide.....	300
<i>Sargsyan M.S., Avagyan K.A., Sargsyan A.A., Badasyan A.E., Khachatryan A.Kh., Ayvazyan A.G., Balyan A.A., Konkova S.G., Hayotsyan S.S.</i> Interaction of arylmethylidenmalononitril with alylamidoesters malonic acid. Synthesis of polyfunctionally substituted 1,2,3,4-tetragidropyridines.....	304
<i>Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Hovhannisyan A.A., Galstyan L.Kh.</i> Synthesis and anticholinesterase properties of aminoalkylamides of (Z)-4-arylidene-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl carboxylic acids	313
<i>Hasratyan A.H.</i> Alkylation of phenol with haloalkanes under IPC conditions and in the NMO/ H_2O system	321

<i>Arustamyan Zh.S., Markaryan R.E., Aghekyan A.A., Muradyan R.E., Mkrtchyan G.S., Minasyan N.S.</i> Synthesis and study of antiarhythmic activity of a number of amides, aminoamides and diamides on the basis of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-carboxylic acid.....	330
<i>Gevorkyan K.A., Harutyunyan A.D., Galstyan M.V., Avakimyan J.A., Stepanyan G.M., Muradyan R.E., Gasparyan S.P.</i> Synthesis and antibacterial activity of 2-spiro-1,3-diazaadamantanes containing an izatin fragment	340
<i>Pogosyan S.A., Pogosyan M.V.</i> Synthesis of new spiro[indolin-3,4'-pirano[3,2-h]quinolines	350
<i>Mkrtchyan D.A., Makaryan G.M., Garibyan H.A., Azizyan M.G., Nersisyan H.S., Sargsyan H.B.</i> A new way for preparing (Z)-oct-4-enyl acetate – the C ₈ –component in the synthesis of (Z)-dodec-8-enyl acetate – the sex pheromone of the eastern moth (<i>Grapholitha molesta</i>)	356

Letters to Editors

<i>Sargsyan A.A., Hayotsyan S.S., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Avagyan K.A., Panosyan H.A., Konkova S.G., Sargsyan M.S.</i> Michael's noncatalism reaction with participation of arylmethylidencyanoacetic ester and arylamides of acethoacetic acid.....	362
<i>Hobosyan N.G.</i> Synthesis of substituted iodoalkynes in the presence of cadmium (II) acetate	366

Obituary

<i>H. A. Matnishyan</i>	369
-------------------------------	-----

Rules for Authors	370
--------------------------------	-----