

ISSN 0545-9028



 ԱՅՈՒՆՆԵՐԱԿԱՆ
ԳՐԱԴԱՐԱՆԻ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ

ՆԱՏՈՐ **71** ТОМ

1-2

ՆԱՅԱՍՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ
«ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՆՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ГИТУТЮН» НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК РА

Գլխավոր խմբագիր՝
Գլխավոր խմբագրի խորհրդատու՝
Գլխավոր խմբագրի տեղակալներ՝

Պատասխանատու քարտուղար՝

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

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒԵՂԻԱ

Արսենտև Ա.Դ. (պատասխանատու խմբագիր), Դանագուլյան Գ.Ն. (պատասխանատու խմբագիր), Խաչատրյան Ն.Գ., Ղոչիկյան Տ.Վ., Տոնոյան Ա.Ն. (պատասխանատու խմբագիր), Փանոսյան Ն.Ա., Բելով Գ.Պ. (ՌԴ), Գևորգյան Վ.Ն. (ԱՄՆ), Դուրով Վ.Ա. (ՌԴ), Նարույնյան Վ.Ս. (ՌԴ), Մալեև 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 30.02.2018. Подписано к печати 30.04.2018.

Бумага фирменная. Набор компьютерный.

Печ. листов 16,6. Тираж 150. Заказ №74.

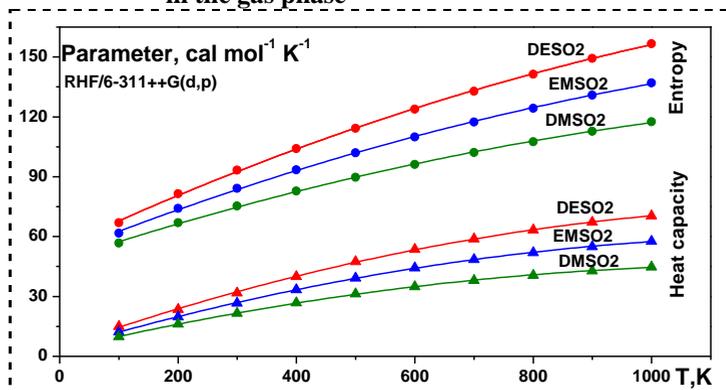
Издательство Национальной Академии наук Республики Армения
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24–г.

Цена договорная.

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Theoretical AB initio calculation of entropy and heat capacity of dialkylsulfones in the gas phase

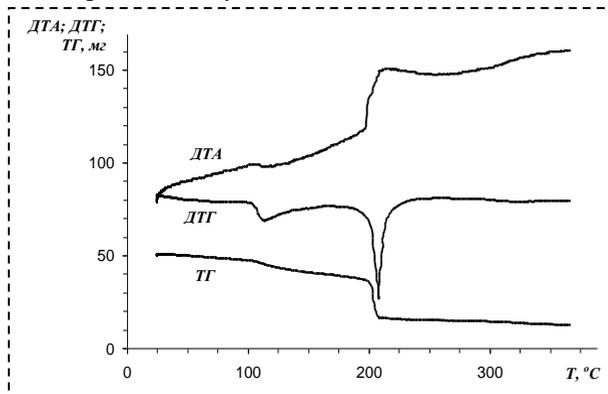
A.S. Mkhitarian
Z. K. Papanyan
L. S. Gabrielyan
S. A. Markarian



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 13

ДТА/ТГ исследование системы нитрат никеля – глицин в неізотермических условиях

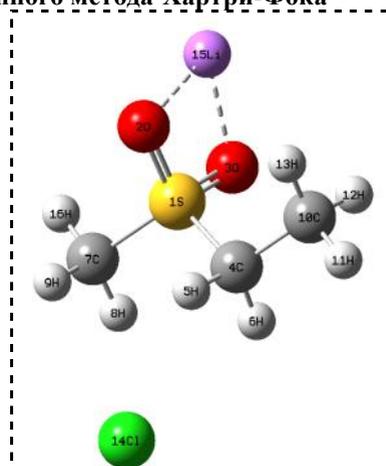
Е. Г. Григорьян
О. М. Ниязян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 23

**Квантово-химическое исследование комплекса хлорид лития/
этилметилсульфон с помощью ограниченного метода Хартри-Фока**

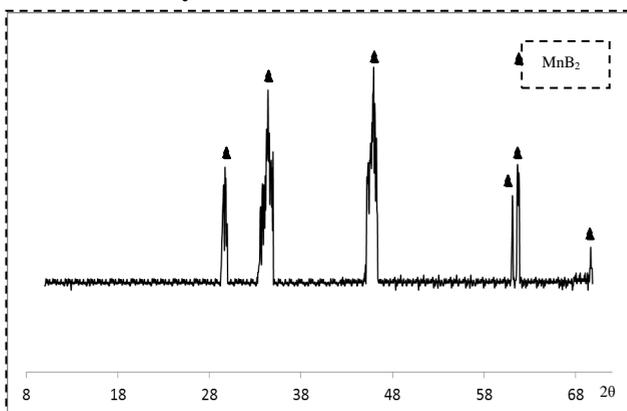
А. С. Мхитарян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 33

Synthesis of manganese diboride by microwave assisted method

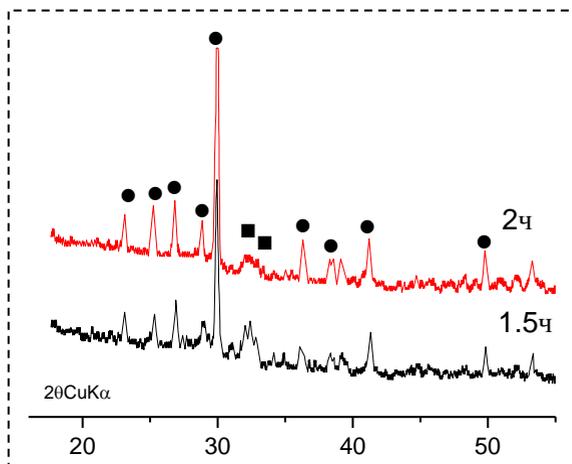
D. H. Davtyan



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 39

Исследование взаимодействия гидроксида кальция с аморфными кремнеземами, осажденными из серпентинитов различного происхождения

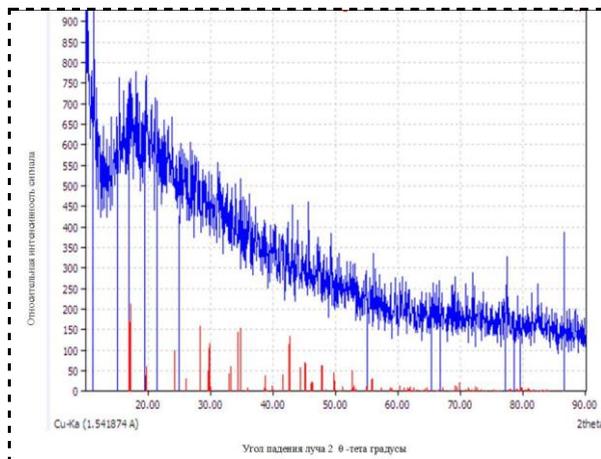
А. А. Бегларян
С. А. Меликян
Н. О. Зулумян
А. М. Терзян
А. Р. Исаакян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 45

Изучение физико-химических параметров структуры йод-полимерных систем

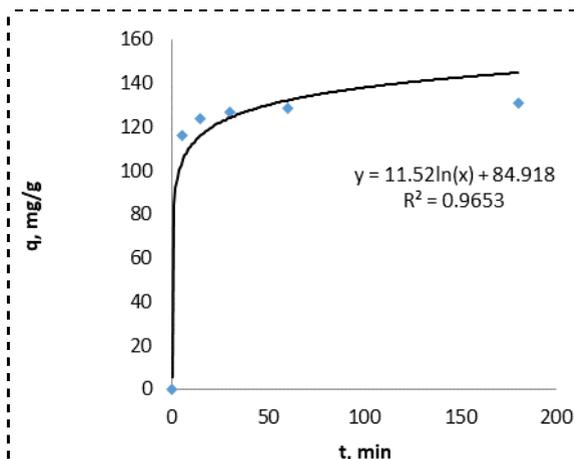
А. В. Гиносян
Г. Г. Бадалян
В. Р. Арутюнян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 52

Определение сорбционной емкости торфа по Sr, Zn и Fe

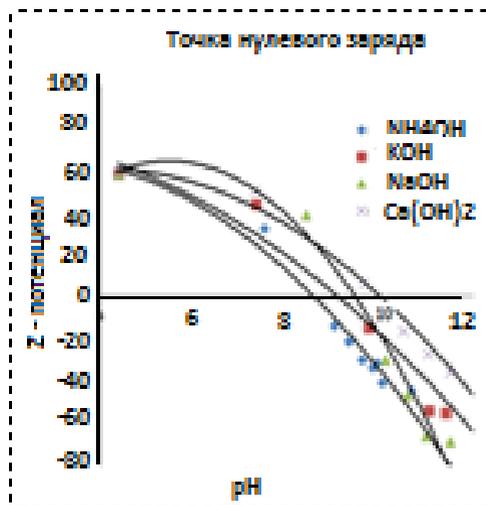
С. А. Геворгян
С. С. Айрапетян
Д. А. Мартиросян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 62

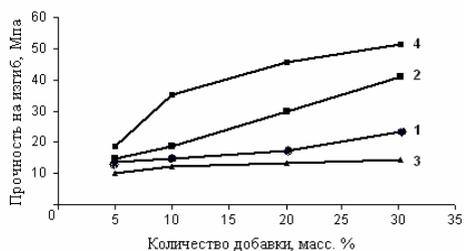
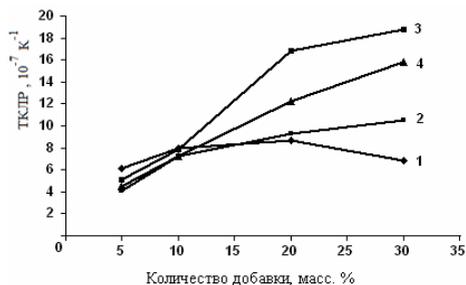
Влияние pH на Z-потенциал, распределение частиц по размерам и мутность раствора полиэлектролита Zetag 9014

Л. С. Айрапетян
С. С. Айрапетян
А.А.Микаелян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 68

Композиционные керамические материалы на основе талита

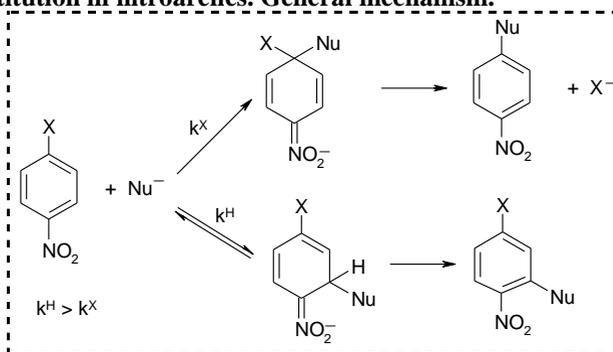


А. К. Костянян
А. Г. Манукян
К. А. Саркисян
Г. С. Карахянян

Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 83

Nucleophilic substitution in nitroarenes. General mechanism.

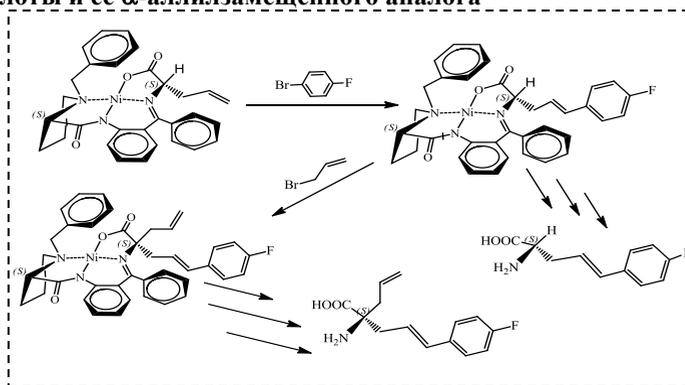
Mieczysław Małozza



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 90

Синтез энантиомерно обогащенной (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты и ее α-аллилзамещенного аналога

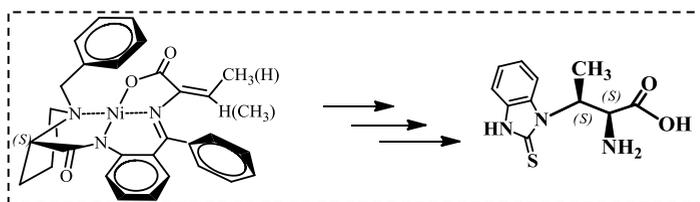
З. З. Мардян
А. Ф. Мкртчян
А. О. Цатурян
А. С. Сагян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 107

Асимметрический синтез (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминоасляной кислоты

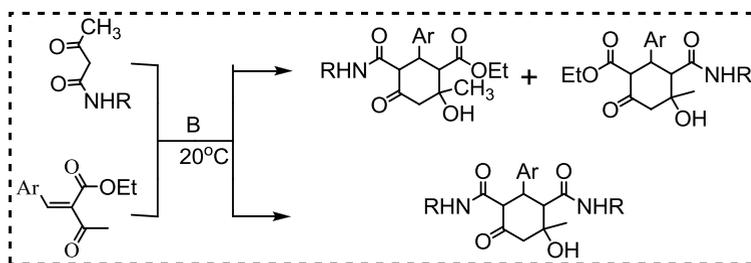
Л. Ю. Саакян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 117

О возможности протекания ретрореакции Михаэля при взаимодействии ариленацетоуксусного эфира с амидами ацетоуксусной кислоты

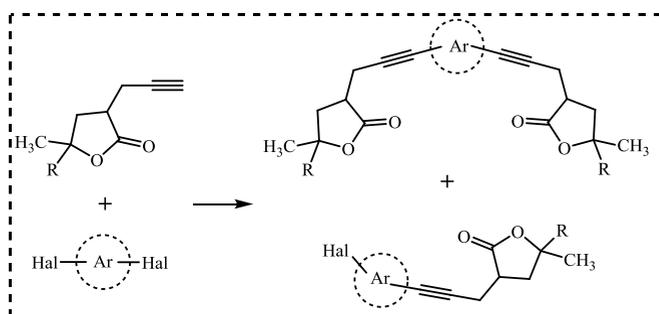
С. С. Айоцян
А. А. Саргсян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
Г. А. Паносян
А. Г. Айвазян
Н. М. Кикоян
С. Г. Конькова
М. С. Саргсян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 126

Поведение γ -лактонов в реакции кросс-сочетания

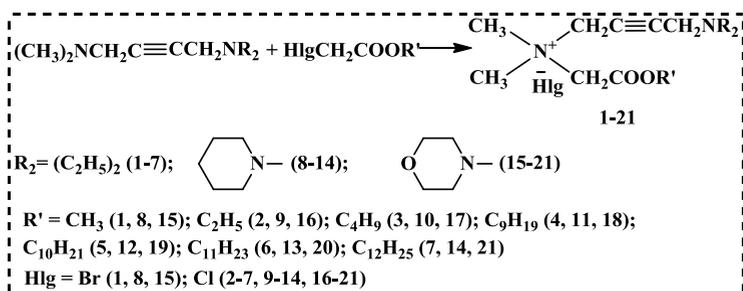
Т. В. Кочикян
М. А. Самвелян
А. С. Галстян
А. Геворгян
П. Лангер



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 140

Синтез аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, и их антимикробные свойства

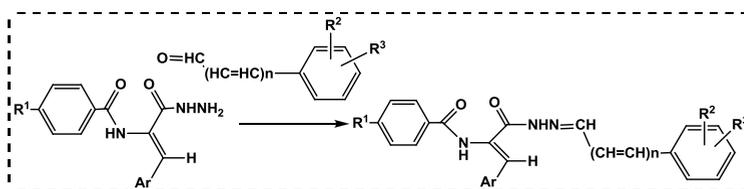
М. О. Манукян
К. С. Барсегян
А. Х. Гюльназарян
Р. В. Пароникян
Г. М. Степанян
Н. С. Минасян
А. В. Бабаханян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 153

Синтез и антирадикальная активность гидразонов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот

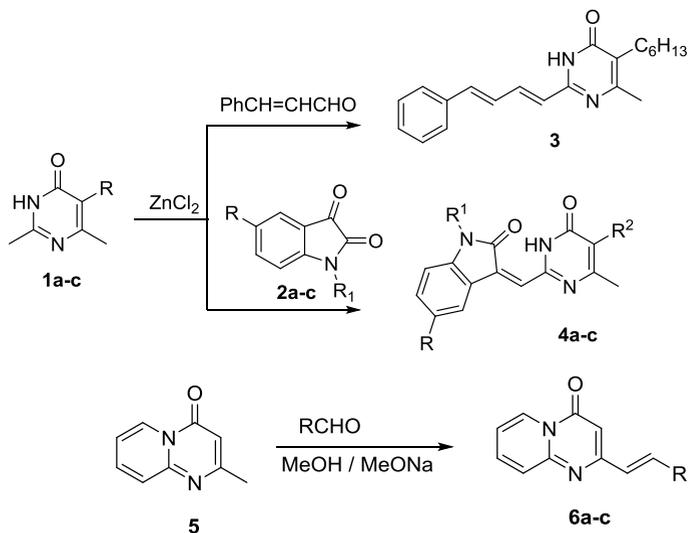
В. О. Топузян
М. М. Халатян
А. А. Оганесян
А. Р. Манвелян
Г. А. Паносян
Л. Х. Галстян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 161

Новые стирилпроизводные пиримидинов и бициклических конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота

Г. Т. Гукасян
А. А. Арутюнян
Г. Г. Данагулян

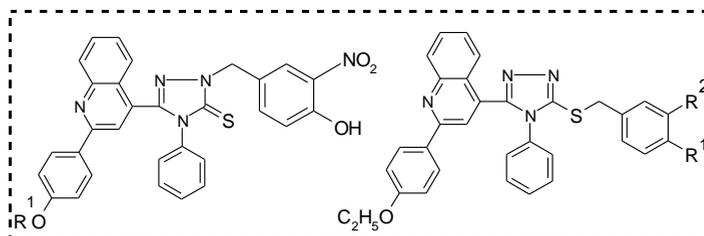


Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 173

Избирательное N-, S-алкилирование 3-[2-(4-алкоксифенил)-хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов замещенными бензилхлоридами.

Синтез, докинг анализ и антиоксидантная активность

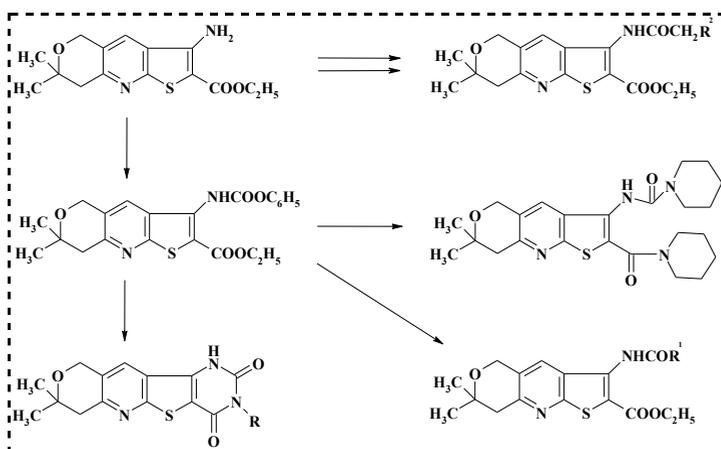
М. А. Ирадян
Н. С. Ирадян
А. А. Амбарцумян
Г. А. Паносян
Г. Ш. Оганесян
Ж. М. Буниатян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 181

Синтез новых производных тиено[2,3-в]пирано[3,4-е]пиридина

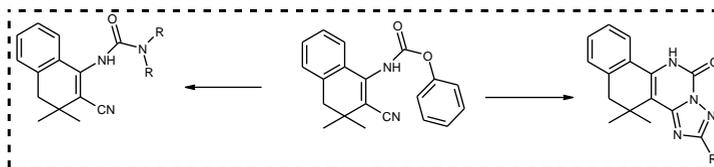
В.В. Дабаева
М.Р. Багдасарян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 196

Синтез и превращения (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата

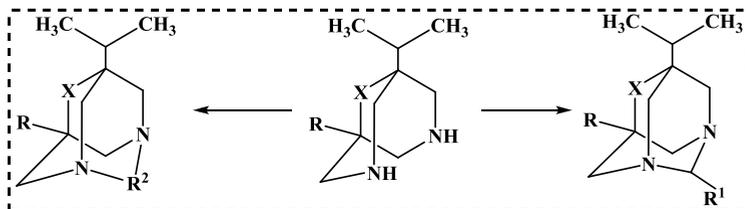
А. И. Маркосян
К. К. Айрапетян
С. А. Габриелян
С. С. Мамян
Дж. А. Авакимян
Г. М. Степанян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 204

Синтез и изучение антиоксидантной активности 2-замещенных 5,7-диизопропил- и 7-изопропил-5-метил-1,3-диазаадамантанов

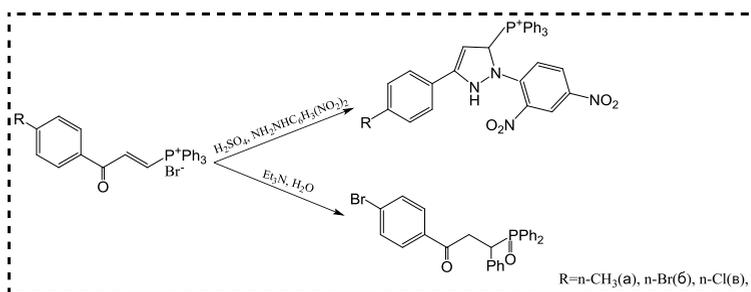
А. Д. Арутюнян
К. А. Геворкян
М. В. Галстян
Ж. М. Буниятян
Р. Е. Мурадян
С. П. Гаспарян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 215

Исследование реакций (E)-(β-ароилвинил)трифенилфосфоний бромидов с 2,4-динитрофенилгидразином

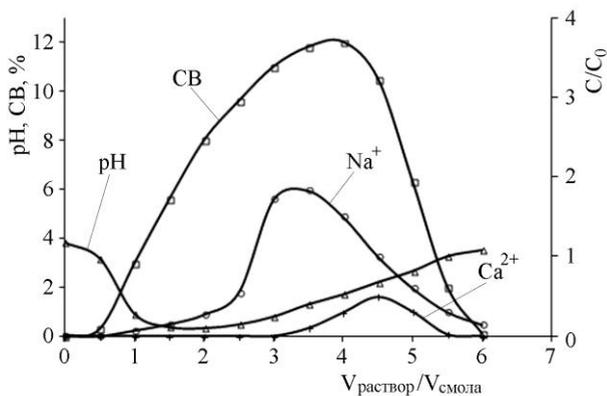
З. Г. Овакимян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 228

Изучение процесса обессоливания культуральной жидкости пролина с использованием методов ионного обмена и электродиализа

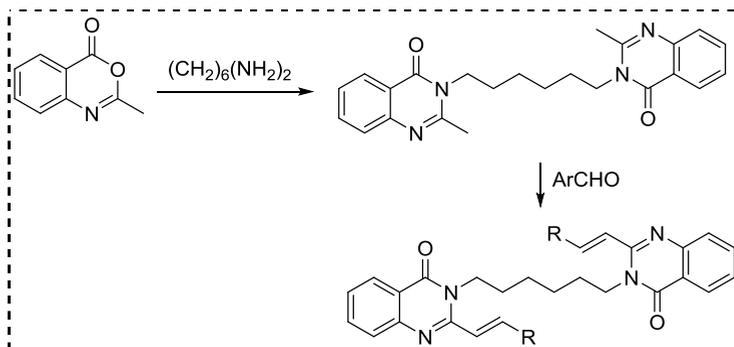
А. Е. Агаджанян
Ж. Н. Сарибекян
Г. Ж. Оганесян
К. И. Егиян
А. С. Сагян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 233

Новые гибкие структуры на основе бис-стирилхиназолинонов

А. А. Арутюнян
Г. Т. Гукасян
Г. А. Паносян
Г. Г. Данагулян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 249

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

UDC 541.1; 541.11

THEORETICAL AB INITIO CALCULATION OF ENTROPY AND HEAT CAPACITY OF DIALKYL SULFONES IN THE GAS PHASE

A. S. MKHITARYAN, Z. K. PAPANYAN, L. S. GABRIELIAN* and S. A. MARKARIAN

Yerevan State University
1, A. Manoukyan, Yerevan, 0025, Armenia
Tel.: (37460)710408; E-mail: lgabriel@ysu.am

The present study describes the theoretical ab initio calculation of entropy, heat capacity and internal energy for a series of dialkylsulfones (dimethyl-, ethylmethyl-, diethyl sulfones). The thermodynamic properties of dialkylsulfones have been calculated by combining quantum mechanics with statistical thermodynamics by using Gaussian 09 software package. Geometry optimizations of isolated sulfone's molecules are performed by the restricted Hartree-Fock (RHF) and the density functional theory (DFT/B3PW91) methods with 6-311++G(d,p) extended basis set. The approximations of the methodology are those of the rigid-rotor/harmonic oscillator formalism. Because theoretically calculated entropy, heat capacity and heat content are sensitive to vibrational frequencies, the appropriate scaling factor has been used to recalculate harmonic vibration modes.

Figs. 3, tables 4, references 23.

Sulfones are sulfur-containing compounds having an important role in atmospheric, industrial, and biological reactions [1, 2]. Recently, sulfones are widely studied as a possible medium in lithium-ion batteries [3-6]. Since lithium batteries work in a wide temperature range, it is important to investigate their thermochemical parameters. The determination of thermochemical data for molecules by either calorimetric or spectroscopic measurements is a tedious task and requires careful control of the experimental conditions. Even in the best of cases the remaining error bars can be non-negligible. On the other hand, computational approaches offer the possibility to compute these data directly. Since accuracy of the thermochemical data is quite important in many areas of chemistry, e.g., combustion processes, industrial process design, etc., a variety of methods have been developed for their determination. *Ab initio* calculations provide highly appropriate way to calculate

various thermodynamic properties, such as the entropy, heat capacity and thermal energy. In [7] the thermodynamic properties of crystalline dimethyl sulfone (DMSO₂) have been experimentally reported. Recently, in our laboratory the various physicochemical properties of DMSO₂ and diethyl sulfone (DESO₂) and their solutions have been studied by the means of densimetry, surface tension, calorimetry and dielectric relaxation spectroscopy [8-10].

The present study is focused on the thermochemical studies of dialkylsulfones. It should be noted that thermochemical values obtained in this study have been calculated without using adjustable parameters – they are entirely *ab initio*.

The evolution of *ab initio* calculations methods, coupled with increasing of computer resources, has allowed the high accuracy prediction of various thermodynamic properties, such as entropy, enthalpy and heat capacity by statistical mechanics. An important characteristic of *ab initio* computational methodology is the ability to approach the exact description – that is, the focal point – of the molecular electronic structure in a systematic manner [11]. The basic quantities of statistical thermodynamics are the molecular partition functions, which include contributions from all degrees of freedom of a molecule resulting from translational, rotational, vibrational, and electronic degrees of freedom. The approximations of the methodology are those of the rigid-rotor/harmonic oscillator formalism.

Over the last decade, several studies at different computational levels have been performed to estimate entropy and heat capacity of molecules at various temperatures [12-19]. It was shown, that entropy could be calculated to within $1 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ [12]. In [18] gas-phase standard enthalpies of formation, S-H bond dissociation enthalpies, and gas-phase acidities for a large number of small sulfur-containing molecules were calculated by density functional theory approaches. These studies show that theoretical predictions have achieved the level of accuracy which can compete with experimental measurements in accuracy. The theoretical *ab initio* calculation of entropy, heat capacity, and heat content for a series of alkanes have been performed [14], the data have shown good agreement with experimental values. Since dimethyl, ethylmethyl- and diethyl sulfones have the similar geometries as corresponding alkanes, the same methodology was applied to perform this study.

In the present work, the structural parameters and vibrational spectra of isolated DMSO₂, DESO₂ and ethylmethyl sulfone (EMSO₂) using restricted Hartree-Fock (RHF) and density functional theory (DFT/B3PW91) methods with extended 6-311++G(d,p) basis set have been calculated. All internal vibrational modes were treated within the harmonic oscillator approach. The thermochemical values (entropy, heat capacity, internal energy) reported in this paper all refer to the ideal gaseous state at 1 atm. The thermodynamic data provide helpful information for the further study on the title compounds, when these are used as a reactant to take part in a new reaction.

Computational part

Calculations of thermodynamic properties of dialkylsulfones have been carried out using Gaussian 09 program package [20]. Geometry optimizations of isolated DMSO₂, DESO₂ and EMSO₂ molecules in their ground states in the gas phase were performed using restricted Hartree-Fock (HF) and density functional theory (DFT). Becke's three-parameter hybrid functional combined with the gradient-correlation functional of Perdew-Wang denoted B3PW91, was employed in the computations using DFT. The all-electron 6-311++G(d,p) basis set including polarization and diffuse functions was employed. Following the geometry optimization, frequencies were calculated using the same method at a stationary point. Energy minima were confirmed by the absence of imaginary vibration frequency.

The thermodynamic properties of molecules have been calculated by combining quantum mechanics with statistical thermodynamics. Two key ideas of statistical thermodynamics are the Boltzmann distribution and the partition function. The main approximation is to use a single molecule in the gas phase, that is, in vacuum, in order to get access to the molecular partition function [21]. For the present compounds the translational, rotational and vibrational contributions to the internal energy, entropy and heat capacity have been considered. It should be noted that electronic contribution is neglected.

The thermochemical values reported in this paper all refer to the ideal gaseous state at 1 atm, the harmonic approximation has been used to treat the molecular vibrations, and temperature was changed from 100 K up to 1000 K.

The following equations were employed to calculate the internal energy (U), constant-volume molar heat capacity (C_v) and entropy (S), of the molecule at zero Kelvin and the specified temperature (T):

$$U = E_{\text{pot}} + E_{\text{ZPE}} + E_{\text{trans}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{vib}}, \quad (1)$$

where E_{pot} is the potential energy and E_{ZPE} is the zero point energy of the molecule at 0 K. E_{trans} , E_{rot} , and E_{vib} are the thermal energy corrections due to the effects of molecular translation, rotation, and vibration at the specified temperature, respectively.

The constant-volume heat capacity and entropy can be also written as sums

$$C_v = C_{v,\text{trans}} + C_{v,\text{rot}} + C_{v,\text{vib}} \quad (2)$$

$$S = S_{\text{trans}} + S_{\text{rot}} + S_{\text{vib}}. \quad (3)$$

Translational contribution to the heat capacity $C_{v,\text{trans}}$ is $(3/2)R$, and overall rotation gives an additional $(3/2)R$, vibrational contribution to the heat capacity depends on frequencies and temperature:

$$C_{v,\text{vibr}} = R \sum_{i=1}^{N_{\text{vibr}}} e^{\Theta_{v,i}/T} \left(\frac{\Theta_{v,i}/T}{e^{\Theta_{v,i}/T} - 1} \right)^2, \quad (4)$$

where R is the universal gas constant, θ_v is the vibrational temperature ($\theta_v = hv/k_B$, where h is Planck constant, k_B is Boltzmann constant and v is frequency of i th vibration).

The translation, rotational and vibrational components of entropy must be calculated individually at each temperature of interest. On the other hand translational component of the entropy depends on the mass of molecules, rotational component depends on the principal moments of inertia and vibrational contribution depends on the frequency [21]. Since harmonic vibrational frequencies overestimate experimental data, the appropriate scaling factors were used in all calculations.

GaussView 5.0 program has been used to visualize molecule structures and IR spectra [22].

Results and discussion

Before performing thermochemical calculations, geometry optimizations on isolated DMSO₂, EMSO₂ and DESO₂ molecules have been performed at various level of theory (RHF and B3PW91) to identify the most stable conformers. All further calculations have been done only for this conformer. In Fig. 1 the optimized structures of above mentioned sulfones, performed by RHF/6-311++G(d,p) method are presented. Following the geometry optimization, vibrational analysis for these stable conformers was performed at the same levels of theory.

The main geometrical and spectral parameters are summarized in Table 1. Reliability of RHF/6-311++G(d,p) and B3PW91/6-311++G(d,p) methods have been checked by comparison calculated structural parameters of DMSO₂ with the experimentally determined geometry [23]. In contrast to DMSO₂ there is no experimental data reported in literature for EMSO₂ and DESO₂ molecules. The S-O, S-C, C-H bonds lengths in EMSO₂ and DESO₂ are relatively longer than in DMSO₂, but bond angles OSO and CSC are smaller. This difference in homologous series can be explained by the larger electron-donating effect of ethyl group in comparison with methyl group. In all molecules the configuration of sulfur is distorted tetrahedral. The global minimum energy obtained by RHF/6-311++G(d,p) method for DMSO₂, EMSO₂ and DESO₂ are calculated as -626.4781319, -665.523929 and -704.569573 Hartree, respectively. The calculated values of energy are lower in the B3PW91/6-311++G(d,p) method. Calculated dipole moments at both level of theory are increasing in series DESO₂<EMSO₂<DMSO₂. As a result of calculations B3PW91 method predicts the dipole moment closer to experimental value than RHF method at the same 6-311++G(d,p) basis set.

The thermodynamic parameters supply helpful and extra information about the dialkylsulfones. The values of some thermodynamic parameters, such as zero-point vibrational energy, rotational constants, rotational temperature, thermal energy, molar heat capacity and entropy of DMSO₂, EMSO₂ and DESO₂ obtained by RHF and B3PW91 methods with 6-311++G(d,p) basis sets are presented in Table 2. Because the values of zero-point vibrational energy, thermal energy, molar heat

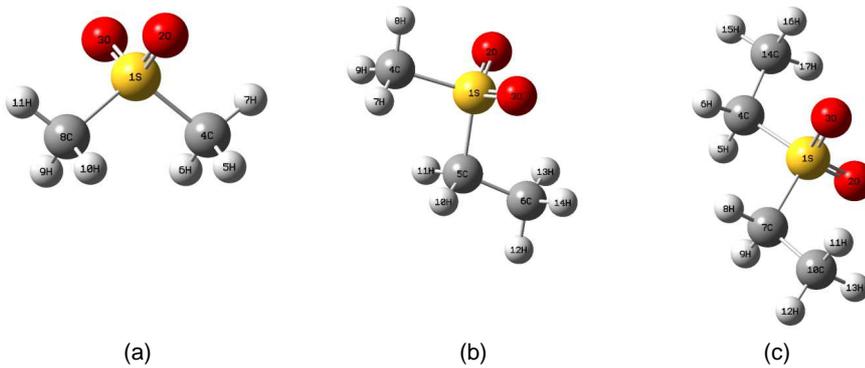


Fig. 1. Optimized structures of DMSO₂ (a), EMSO₂ (b) and DESO₂ (c).

capacity and entropy are sensitive to vibrational frequencies, in this study the appropriate scaling factors have been used in the step of frequency calculations. It is widely known that the calculated ‘unscaled’ harmonic frequencies overestimate experimental values due to the lack of electron correlation, insufficient basis sets and anharmonicity. It should be noted that scaling factors equal 0.909 for RHF/6-311++G(d,p) and 0.963 for B3PW91/6-311++G(d,p) level of theory were taken into account to receive good agreement between observed and calculated wavenumbers.

Table 1

The main geometrical and spectral parameters for DMSO2, EMSO2 and DESO2 optimized at RHF/6-311++G(d,p) and B3PW91/6-311++G(d,p) levels

Parameters	DMSO2		EMSO2		DESO2	
	RHF	B3PW91	RHF	B3PW91	RHF	B3PW91
r(S ₁ -O ₃), Å	1.4314 (1.431 [23])	1.4614	1.4332	1.4635	1.4351	1.4656
r(S ₁ -O ₂), Å	1.4314 (1.431 [23])	1.4614	1.4332	1.4635	1.4351	1.4656
r(S ₁ -C ₄), Å	1.7741 (1.777 [23])	1.7962	1.7749	1.7967	1.7856	1.8119
r(C ₄ -H ₅), Å	1.0814	1.0899	1.0822	1.0907	1.0836	1.0930
∠(OSO)	119.71 (121.0 [23])	120.49	119.36	120.09	119.01	119.71
∠(CSC)	104.61 (103.1 [23])	103.93	104.37	103.74	104.22	103.73
Dipole Moment, D	5.41 (4.44 [23])	4.90	5.28	4.79	5.13	4.65
Energy, Hartree	-626.478132	-628.364211	-665.523929	-667.676128	-704.569573	-706.987854

The temperature dependence of the thermodynamic properties: constant-volume heat capacity, entropy and thermal energy for DMSO2, EMSO2 and DESO2 were also determined by RHF/6-311++G(d,p) and B3PW91/6-311++G(d,p) methods. In Table 3 energy, heat capacity and entropy calculated for several temperatures from 100 to 1000 K in 100 K intervals at B3PW91/6-311++G (d,p) level are listed.

It can be observed that these thermodynamic functions are increasing with temperature ranging from 100 to 1000 K. This tendency is due to increasing vibrational contributions to the total entropy and total heat capacity with temperature. The increasing of molar mass, size and number of vibrational modes of molecules in the series of DMSO2-EMSO2-DESO2 leads to the increasing in vibrational contributions to the total energy, entropy and total heat capacity as expected. The translational and rotational contributions to the total entropy are also increasing.

Table 2

**Calculated thermodynamic parameters of DMSO2, EMSO2 and DESO2
at 298.15 K at RHF/6-311++G(d,p) and B3PW91/6-311++G(d,p) levels**

Parameter	RHF/6-311++G(d,p)			B3PW91/6-311++G(d,p)		
	DMSO2	EMSO2	DESO2	DMSO2	EMSO2	DESO2
Zero-point vibrational energy ($kcal\cdot mol^{-1}$)	51.8509	69.2004	86.5228	51.2655	68.5544	81.0185
Rotational constants (GHz)						
	4.6917	4.5501	4.3986	4.5133	4.3781	4.2330
	4.2916	2.3327	1.4711	4.1669	2.2907	1.4511
	4.1767	2.2942	1.4521	4.0855	2.2611	1.4353
Rotational temperatures (K)						
	0.2252	0.2184	0.2111	0.2166	0.2101	0.2032
	0.2060	0.1120	0.0706	0.2000	0.1099	0.0696
	0.2005	0.1101	0.0697	0.1961	0.1085	0.0689
Energy ($kcal\cdot mol^{-1}$)						
Translational	0.889	0.889	0.889	0.889	0.889	0.889
Rotational	0.889	0.889	0.889	0.889	0.889	0.889
Vibrational	53.943	72.171	90.389	53.487	71.683	85.290
Total	55.721	73.949	92.389	55.264	73.461	87.067
Molar heat capacity ($cal\cdot mol^{-1}\cdot K^{-1}$)						
Translational	2.981	2.981	2.981	2.981	2.981	2.981
Rotational	2.981	2.981	2.981	2.981	2.981	2.981
Vibrational	15.564	20.554	25.557	16.327	21.378	27.949
Total	21.526	26.516	31.518	22.288	27.340	33.910
Entropy ($cal\cdot mol^{-1}\cdot K^{-1}$)						
Translational	39.534	39.948	40.312	39.534	39.948	40.312
Rotational	24.372	26.981	27.928	24.462	27.052	27.991
Vibrational	11.249	17.384	23.851	12.024	18.581	26.978
Total	75.155	84.314	92.091	76.020	85.581	95.281

The correlation equations between heat capacity, entropy, energy and temperatures were fitted by quadratic equation (property = a + bT + dT²) and the corresponding fitting coefficients and coefficient of determination (R²) for these thermodynamic properties are listed in Table 4. The temperature dependence of entropy, heat capacity, and energy, as well as corresponding correlation plots are shown in Fig. 2 and 3.

Table 3

Thermodynamic properties at different temperatures at B3PW91/6-311++G (d,p) level for DMSO2, EMSO2 and DESO2.

T(K)	E (kcal.mol ⁻¹)	C _V (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	S (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
		DMSO2	
100	51.99	10.21	56.95
200	53.35	16.72	67.50
300	55.31	22.39	76.17
400	57.81	27.60	83.91
500	60.80	32.00	91.01
600	64.18	35.60	97.53
700	67.90	38.57	103.55
800	71.88	41.07	109.14
900	76.10	43.21	114.34
1000	80.51	45.05	119.20
		EMSO2	
100	69.43	12.99	62.55
200	71.12	20.47	75.34
300	73.51	27.47	85.76
400	76.60	34.26	95.18
500	80.33	40.14	103.92
600	84.60	45.01	112.05
700	89.31	49.05	119.60
800	94.39	52.47	126.650
900	99.78	55.38	133.26
1000	105.45	57.89	139.41
		DESO2	
100	82.09	16.32	67.34
200	84.17	25.17	82.83
300	87.13	34.08	95.50
400	90.98	42.78	107.09
500	95.64	50.23	117.91
600	100.98	56.35	127.99
700	106.88	61.42	137.37
800	113.24	65.69	146.13
900	119.99	69.31	154.31
1000	127.08	72.40	161.90

Table 4

Least-squares fitted coefficients of quadratic equation (property= $a+bT+dT^2$) and the corresponding coefficients of determination (R^2) for heat capacity, entropy and thermal energy of DMSO2, EMSO2 and DESO2 at RHF/6-311++G(d,p) and B3PW91/6-311++G(d,p) levels

	RHF/6-311++G(d,p)				B3PW91/6-311++G(d,p)			
DMSO2	a	b	d	R ²	a	b	d	R ²
E	51.0514	0.0107	1.9064·10 ⁻⁵	0.9996	50.3737	0.0116	1.8811·10 ⁻⁵	0.9995
Cv	3.2503	0.0699	-2.8615·10 ⁻⁵	0.9998	3.5328	0.0718	-3.0663·10 ⁻⁵	0.9996
S	47.9304	0.0981	-2.8851·10 ⁻⁵	0.9995	47.8768	0.1017	-3.0784·10 ⁻⁵	0.9994
EMSO2								
E	68.2455	0.0123	2.5246·10 ⁻⁵	0.9995	67.5428	0.0133	2.4898·10 ⁻⁵	0.9996
Cv	3.9123	0.0869	-3.3341·10 ⁻⁵	0.9998	4.2985	0.0888	-3.5413·10 ⁻⁵	0.9998
S	51.1401	0.1180	-3.2561·10 ⁻⁵	0.9995	51.6322	0.1220	-3.4724·10 ⁻⁵	0.9995
DESO2								
E	85.4899	0.0140	3.1255·10 ⁻⁵	0.9996	79.7525	0.0163	3.1405·10 ⁻⁵	0.9995
Cv	4.6436	0.1037	-3.7921·10 ⁻⁵	0.9995	5.1312	0.1116	-4.4476·10 ⁻⁵	0.9996
S	53.4617	0.1380	-3.6327·10 ⁻⁵	0.9995	53.9138	0.1487	-4.1246·10 ⁻⁵	0.9996

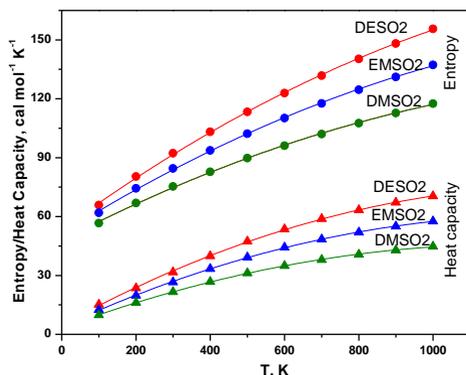


Fig. 2. Temperature dependence of molar entropy and heat capacity of DMSO2, EMSO2 and DESO2 calculated at RHF/6-311++G(d,p) level.

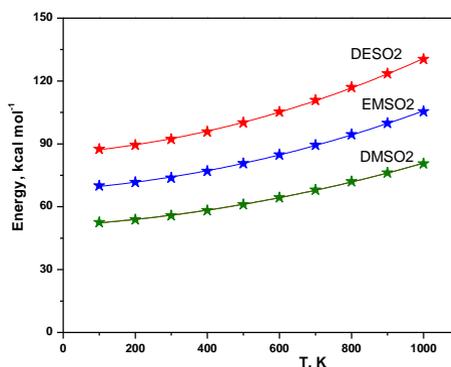


Fig. 3. Temperature dependence of thermal energy of DMSO2, EMSO2 and DESO2 calculated at RHF/6-311++G(d,p) level.

The thermodynamic data provide helpful information for the further study on the title compounds, when these are used as a reactant to take part in a new reaction. They can be used to estimate the direction of chemical reactions involving sulfones, thermochemistry of these reactions etc. It should be only noted, that all thermodynamic calculations have been performed in the gas phase.

This work was partially supported by the RA MES State Committee of Science.

**ԴԻԱԿԻԼՍՈՒԼՖՈՆՆԵՐԻ ԷՆՏՐՈՊԻԱՅԻ ԵՎ ՋԵՐՄՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ՏԵՍԱԿԱՆ ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ԳԱՋ ՖԱԶՈՒՄ**

Ա. Ս. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ, Զ. Խ. ՊԱՊԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

Իրականացվել է դիալկիլսուլֆոնների (դիմեթիլ-, էթիլմեթիլ-, դիէթիլսուլֆոնների) էնտրոպիայի, ջերմունակության և ներքին էներգիայի տեսական քվանտաքիմիական հաշվարկը: Դիալկիլսուլֆոնների նշված թերմոդինամիական հատկությունները հաշվարկվել են քվանտային մեխանիկայի և վիճակագրական թերմոդինամիկայի համակցումով Gaussian 09 ծրագրային փաթեթի օգնությամբ: Մեկուսացված մոլեկուլների երկրաչափության օպտիմիզացիան իրականացվել է Հարթրի-Ֆոկի սահմանափակ (RHF) և խտության ֆունկցիոնալ տեսության (DFT/B3PW91) մեթոդներով՝ 6-311++G(d,p) ընդլայնված բազիսային հավաքածուով: Կիրառվել է կոշտ ռոտոր/հարմոնիկ օսցիլյատորի մոտավորությունները: Քանի որ տեսականորեն հաշվարկված էնտրոպիայի և ջերմունակության արժեքները զգալուն են տատանողական հաճախությունների նկատմամբ, օգտագործվել է համապատասխան մասշտաբային գործակիցը՝ վերահաշվարկելու հարմոնիկ հաճախությունները:

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ ЭНТРОПИИ И ТЕПЛОЕМОСТИ
ДИАЛКИЛСУЛЬФОНОВ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ**

A. S. MKHITARYAN, Z. X. PAPIANYAN, L. S. GABRIELYAN* и Ш. А. МАРКАРЯН

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

Проведен теоретический квантово-химический расчет энтропии, теплоемкости и внутренней энергии диалкилсульфонов (диметил-, этилметил-, диэтилсульфоны). Термодинамические свойства диалкилсульфонов были рассчитаны путем комбинирования квантовой механики со статистической термодинамикой с использованием программного пакета Gaussian 09. Оптимизация геометрии изолированных молекул сульфонов проводилась ограниченным методом Хартри-Фока (RHF) и методами теории функционала плотности (DFT/B3PW91) с расширенным базисным набором 6-311++G(d,p). Методология расчета основана на формализме жесткого ротора/гармонического осциллятора. Так как теоретически рассчитанные энтропия и теплоемкость чувствительны к колебательным частотам, соответствующий коэффициент масштабирования использовался для перерасчета гармонических колебаний.

REFERENCES

- [1] Berresheim H., Huey J.W., Thorn R.P., Eisele F.L., Tanner D.J., Jefferson A. // J. Geophys. Res. Atmos., 1998, v. 103 (D1), p. 1629.
- [2] Rose S.E., Chalk J.B., Galloway G.J., Doddrell D.M. // Magn. Reson. Imaging, 2000, v. 18, p. 95.
- [3] Xu K., Angell C.A. // J. Electrochem. Soc., 2002, v. 149, p. A920.
- [4] Hilbig P., Ibing L., Wagner R., Winter M., Cekic-Laskovic I. // Energies, 2017, v. 10, p. 1312.

- [5] *Abouimrane A., Belharouak I., Amine K.* // *Electrochem. Commun.*, 2009, v. 11, p. 1073.
- [6] *Wang Y., Xing L., Li W., Bedrov D.* // *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, v. 4, p. 3992.
- [7] *Clever H.L., Westrum E.F.* // *J. Phys. Chem.*, 1970, v. 74, p. 1309.
- [8] *Gabrielyan L.S., Markarian S.A., Weingärtner H.* // *J. Mol. Liq.*, 2014, v. 194, p. 37.
- [9] *Ghazoyan H.H., Markarian S.A.* // *J. Mol. Liq.*, 2013, v. 183, p. 85.
- [10] *Markaryan S.A., Aznauryan M.G., Kazoyan E.A.* // *Russ. J. Phys. Chem. A*, 2011, v. 85, №12, p. 2138.
- [11] *Cioslowski J.* *Quantum-mechanical prediction of thermochemical data*, Kluwer academic publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow, 2002, 254 p.
- [12] *East A.L.L., Radom L.* // *J. Chem. Phys.*, 1997, v. 106, p. 6655.
- [13] *Vansteenkiste P., Van Speybroeck V., Marin G.B., Waroquier M.* // *J. Phys. Chem. A*, 2003, v. 107, №17, p. 3139.
- [14] *DeTar DeL.F.* // *J. Phys. Chem. A*, 1998, v. 102, p. 5128.
- [15] *Li X.-W., Shibata E., Nakamura T.* // *J. Chem. Eng. Data*, 2003, v. 48, p. 727.
- [16] *Vansteenkiste P., Verstraelen T., Van Speybroeck V., Waroquier M.* // *Chem. Phys.*, 2006, v. 328, p. 251.
- [17] *Glukhovtsev M.N., Bach R.D.* // *Chem. Phys. Lett.*, 1998, v. 286, p. 51.
- [18] *Gomes J.R.B., Ribeiro da Silva M.A.V.* // *J. Phys. Chem. A*, 2004, v. 108, p. 11684.
- [19] *Guthrie J.P.* // *J. Phys. Chem. A*, 2001, v. 105, p. 8495.
- [20] Gaussian 09, Revision D.01, *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., Jr., 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, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [21] *Heien T., Joswig J.-O., Celessus A.* // *Computational Chemistry Workbook*, Wiley-VCH, 2009, 232 p.
- [22] *Frisch A., Nielson A.B., Holder A.J.* // *GaussView, User Manual*, Gaussian Inc, Pittsburgh PA, 2000.
- [23] *Saito S., Makino F.* // *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1972, v. 45, p. 92.

**ДТА/ТГ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ НИТРАТ
НИКЕЛЯ – ГЛИЦИН В НЕИЗОТЕРМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

Е. Г. ГРИГОРЬЯН и О. М. НИАЗЯН

Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: yeva.grig@gmail.com

Поступило 22 XI 2017

В работе представлены результаты исследований модельной в синтезе горением растворов системы $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – глицин с применением метода дифференциального термического анализа, совмещенного с термогравиметрией (ДТА/ТГ) и рентгенофазовым анализом. Система $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – глицин изучена в виде порошковой смеси, гели и нанопроволок Al_2O_3 , пропитанных насыщенным раствором данной системы. Проведен расчет значений эффективных энергий активации и представлены особенности протекания взаимодействий в зависимости от метода приготовления исследуемых образцов.

Рис. 8, табл. 1, библиографических ссылок 17.

В течение последних лет синтез горением растворов – СГР (solution combustion synthesis – SCS), приобретает все более широкое применение как новый метод получения наноматериалов, применяемых в сфере катализа, разработки топливных элементов, биотехнологии и т.д. [1-5]. Метод СГР основан на экзотермической самораспространяющейся высокотемпературной реакции, которая протекает в насыщенном растворе металлосодержащего окислителя (как правило, нитрата металла) и горючего, какими являются водорастворимые органические соединения: амины, кислоты, аминокислоты и т.д. [6,7]. При нагреве подобного раствора до определенной температуры, которая в зависимости от системы в среднем не превышает 400-450°C, происходит разложение всех компонентов системы (нитрата и органического горючего) и инициируется самораспространяющаяся экзотермическая реакция, сопровождающаяся выделением достаточного количества газообразных продуктов. Главная особенность подобного метода заключается в следую-

щем: исходные вещества, будучи перемешанными в растворе на молекулярном уровне, а также выделение большого количества газообразных продуктов позволяют в качестве твердых продуктов реакции получать материалы нанометрических размеров [3-5]. Как правило, это оксиды различных металлов [8], однако при достаточном количестве горючего возможно и восстановление соответствующего металла [9,10].

Несмотря на распространенность и потенциал метода для современного материаловедения, изучению кинетики и механизма образования металлов в этих процессах в литературе посвящено немного исследований. Это, как правило, является результатом протекания процессов синтеза в режиме высоких скоростей нагрева образца. С целью преодоления подобных затруднений исследования процессов СГР можно проводить в более мягких, управляемых условиях, с применением, например, метода дифференциального термического анализа, совмещенного с термогравиметрией (ДТА/ТГ) и рентгенофазовым анализом.

В данной работе представлены результаты ДТА/ТГ исследований модельной системы $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – глицин ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). Данная система является одной из первых систем, где было выявлено образование металла в волне горения [9]. Она широко применяется для получения наноматериалов на основе никеля [11], применяемых в качестве катализаторов в процессах реформинга этанола [12].

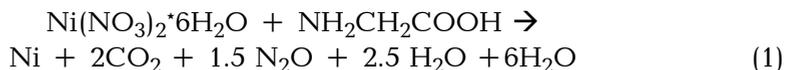
Исследованы три различных образца вышеназванной системы: (I) механическая смесь порошков исходных реагентов, (II) гель и нанопибры Al_2O_3 (III), пропитанные насыщенным водным раствором исходных реагентов. Такое изучение позволило сформировать представление об особенностях протекания процесса в зависимости от метода подготовки образцов.

Экспериментальная часть

Исследования проводились на дериватографической установке марки "Derivatograph MOM Q-1500" (Венгрия), подключенной к персональному компьютеру, что позволило произвести одновременную запись всех параметров процесса и обработку полученных данных. Данный метод анализа позволил одновременно следить как за физико-химическими превращениями, происходящими в образце с поглощением или выделением тепла (ДТА), так и фиксировать изменение массы образца (ТГ) и скорость изменения последней (ДТГ) при повышении температуры с постоянной скоростью. Эксперименты проводились в условиях линейного нагрева исследуемых образцов с различными скоростями нагрева (1.25, 2.5, 5, 10, 20°/мин) в потоке азота (чистота 99.97%)

При подготовке исследуемых образцов соотношение между реагентами – кристаллогидратом нитрата никеля (II) ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - никель

азотнокислый, "ч.д.а", ГОСТ 4055-70) и глицином ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \geq 99\%$, CAS №56-40-6) было подобрано исходя из стехиометрии предполагаемого взаимодействия, приводящего к образованию металлического никеля как продукта брутто-реакции (1):



Исследуемые образцы стехиометрического состава были приготовлены тремя различными способами:

(I) – посредством механического перемешивания исходных порошкообразных реагентов $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$;

(II) – нагреванием в контролируемых условиях насыщенного водного раствора нитрата никеля и глицина до завершения протекания процессов плавления и дегидратации и образования геля ($\sim 140^\circ\text{C}$);

(III) – пропиткой определенного количества нанопроволок Al_2O_3 (20% от массы исследуемого образца) водным насыщенным раствором нитрата никеля и глицина. Массовый процент твердого компонента в растворе – 26.8% (21.5% от массы исследуемого образца).

Определенное количество образца (порядка 50 мг) помещалось в тигель и нагревалось до необходимой температуры с заданной линейной скоростью. Отдельно изучалось поведение как кристаллогидрата нитрата никеля, так и глицина в аналогичных условиях нагрева.

Результаты и их обсуждение

ДТА/ТГ исследование кристаллогидрата нитрата никеля $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и глицина $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Нагрев $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в потоке азота сопровождается рядом последовательных стадий, первые три из которых являются процессами дегидратации кристаллогидрата до температуры 300°C . Описанные превращения сопровождаются потерей массы (рис. 1, кр. ТГ-1). В температурном интервале $\sim 320 - 450^\circ\text{C}$ протекает эндотермическое разложение $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ (рис. 1, кр. ТГ-1) с образованием оксида никеля (NiO). Полное превращение $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в NiO подтверждается изменением массы исходного образца на $\sim 75\%$ (37 мг) (кр. ТГ-1), что соответствует количеству NiO в исходном кристаллогидрате.

На рис. 1 представлены также кривые ТГ-2 и ДТГ-2 разложения глицина в аналогичных условиях. Как видно, разложение глицина протекает в одну эндотермическую стадию в температурном интервале $240 - 350^\circ\text{C}$.

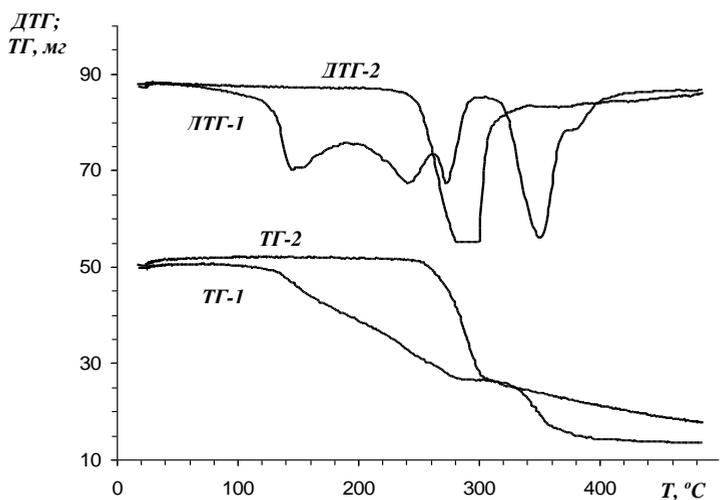


Рис.1. ТГ/ДТГ кривые $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1) и $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (2). $V=20^\circ/\text{мин}$, $m=50 \text{ мг}$.

Дериватографическое исследование порошковой смеси $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (образец I). Согласно результатам ДТА, в данной системе имеет место двухстадийное превращение: первая стадия эндотермична, вторая экзотермична (рис. 2). Эндотермическое превращение протекает в температурном интервале $100\text{-}200^\circ\text{C}$, чему, согласно дериватограмме разложения отдельного кристаллогидрата нитрата никеля, соответствует дегидратация последнего. Далее следует экзотермическое взаимодействие между нитратом никеля и глицином (рис. 2, кр. ДТА). Взаимодействие протекает при температурах $200\text{-}240^\circ\text{C}$ и сопровождается уменьшением массы исходного образца на 37.7 мг (рис. 2, кр. ТГ), что указывает на восстановление никеля на 89.5% по реакции (1).

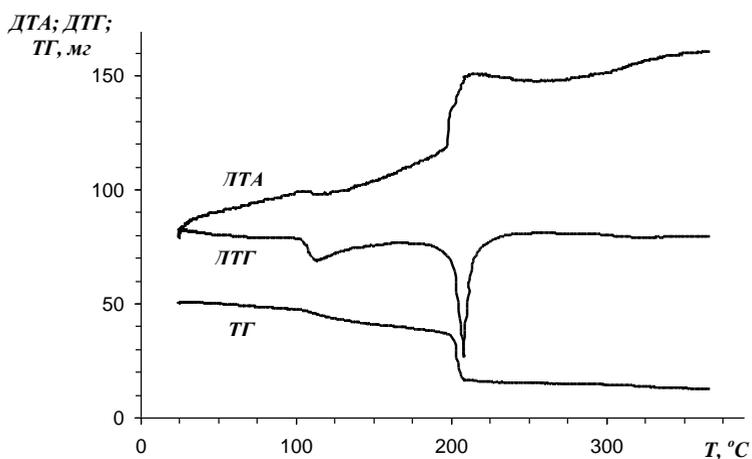


Рис.2. ДТА/ТГ/ДТГ кривые смеси $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. $V=20^\circ/\text{мин}$, $m=50 \text{ мг}$.

Дериватографическое исследование гели $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (образец II). В этой системе, как и в предыдущей, имеет место двухстадийное превращение (рис. 3). Однако, по сравнению с образцом I, первая стадия взаимодействия протекает при более высокой температуре (130°C). На этой стадии происходит дегидратация кристаллогидрата, чему следует экзотермическое взаимодействие нитрата никеля с глицином в температурном интервале $230\text{-}260^\circ\text{C}$. По завершению процесса масса продукта взаимодействия составляет 10 мг , что соответствует восстановлению никеля на 95.2% согласно реакции (1).

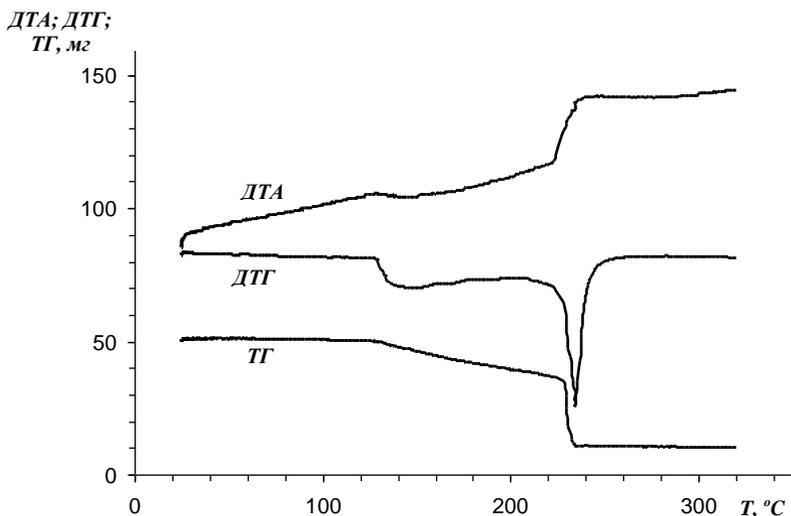


Рис.3. ДТА/ДГ/ДТГ кривые гели $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. $V=20^\circ/\text{мин}$, $m=50\text{ мг}$

Дериватографическое исследование наночайков Al_2O_3 , пропитанных насыщенным раствором $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (образец III). Как и в двух предыдущих случаях, в данной системе имеет место двухстадийное превращение (рис. 4). Наличие воды-растворителя в исследуемом образце обуславливает начало первой стадии превращения еще при температуре 45°C . Таким образом, до температуры 200°C из исследуемого образца удаляются как вода-растворитель, так и кристаллическая вода, входящая в состав кристаллогидрата нитрата никеля. Изменение массы образца на 32 мг подтверждает полное обезвоживание образца до температуры 200°C . Далее следует стадия экзотермического взаимодействия нитрата никеля и глицина на наночайках Al_2O_3 , сопровождающаяся уменьшением массы образца (рис. 4, кр. ДТА, ТГ). Масса продукта составляет 16.6 мг вместо 11.7 мг (в случае полного восстановления никеля), что соответствует протеканию процесса восстановления на 87.2% согласно реакции (1).

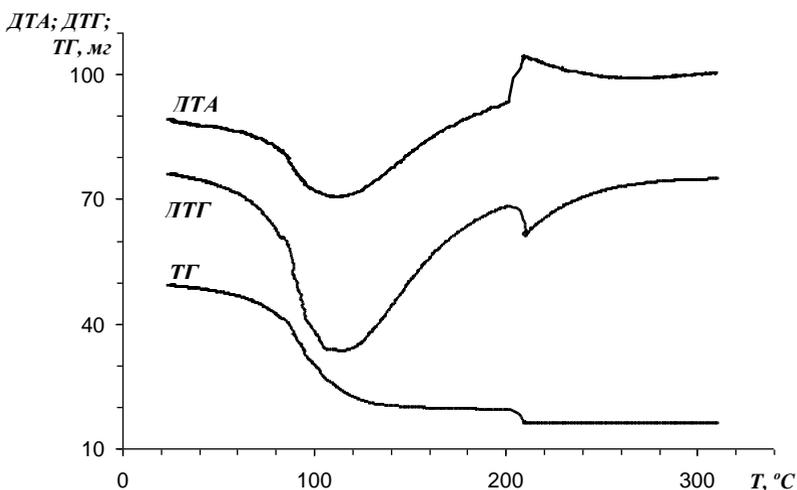


Рис.4. ДТА/ТГ/ДТГ кривые нанопроволок Al_2O_3 , пропитанных насыщенным раствором $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. $V=20^\circ/\text{мин}$, $m=50 \text{ мг}$.

Рентгенофазовый анализ продуктов превращения. Согласно рентгенофазовым исследованиям (рис. 5), в продукте превращения образца I обнаружены металлический никель, а также небольшое количество NiO (рис. 5, кр. 1). Продукт превращения образца II — преимущественно металлический никель (со следами невосстановленного NiO), тогда как продукты превращения образца III являются рентгеноаморфными (рис.5).

Расчет эффективной энергии активации. Исследования вышеназванных образцов проводились также при различных скоростях нагрева. Известно, что скорость нагрева влияет на температурный интервал протекания взаимодействий, сдвигая его в сторону более высоких значений при увеличении скорости нагрева [13]. Соответственно с увеличением скорости нагрева в сторону более высоких значений смещается и температура, соответствующая максимальному отклонению на кривой ДТА ($T_{\text{max}}^{\text{DTA}}$).

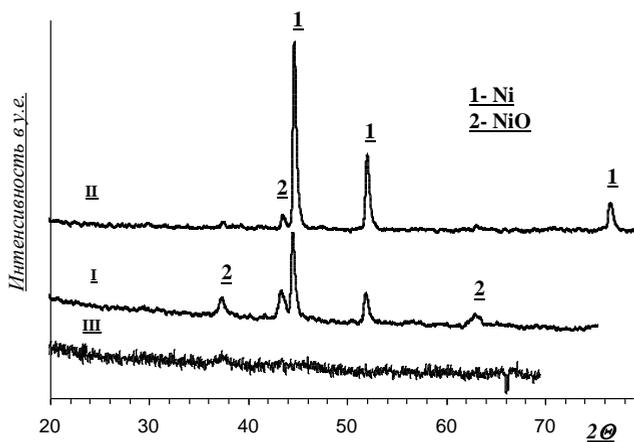


Рис. 5. Дифрактограммы продуктов превращения образцов I, II и III.

На рис. 6 на примере порошковой смеси $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ продемонстрировано влияние скорости нагрева на температуру, соответствующую максимальному отклонению на кривой ДТА ($T_{\text{max}}^{\text{DTA}}$). Таким образом, при увеличении скорости нагрева температура, соответствующая максимальному отклонению на кривой ДТА ($T_{\text{max}}^{\text{DTA}}$), смещается приблизительно на 45°C .

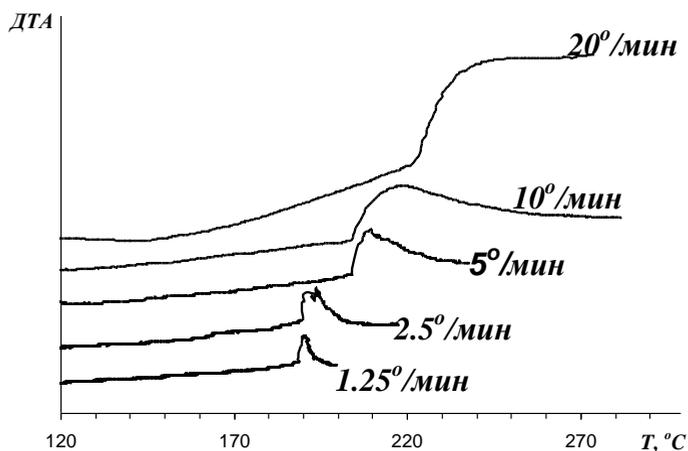


Рис. 6. ДТА кривые порошковой смеси $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, полученные в условиях различных скоростей нагрева: 1.25, 2.5, 5, 10, $20^\circ/\text{мин}$

Описанное явление лежит в основе методов Киссинджера [14] и Старинка [15,16] для расчета кинетических параметров в неизотермическом анализе. В работе [17], однако, было показано, что независимо от выбранного метода значения рассчитанных кинетических параметров достаточно близки (± 2.5 кДж/моль). По этой причине в данной работе для расчета эффективных значений энергий активации изученных процессов был выбран более простой метод расчета Киссинджера.

По методу Киссинджера значение эффективной энергии активации рассчитывается на основе экспериментов, проведенных при различных скоростях нагрева V ($^\circ/\text{мин}$), исходя из прямолинейной зависимости

$\left(\frac{V}{(T_{\text{max}}^{\text{DTA}})^2} \right) - \left(\frac{1}{T_{\text{max}}^{\text{DTA}}} \right)$, где $T_{\text{max}}^{\text{DTA}}$ – температура, соответствующая максимальному отклонению на кривой ДТА.

$$\ln \left(\frac{V}{(T_{\text{max}}^{\text{DTA}})^2} \right) = \ln A - \frac{E}{R} \left(\frac{1}{T_{\text{max}}^{\text{DTA}}} \right).$$

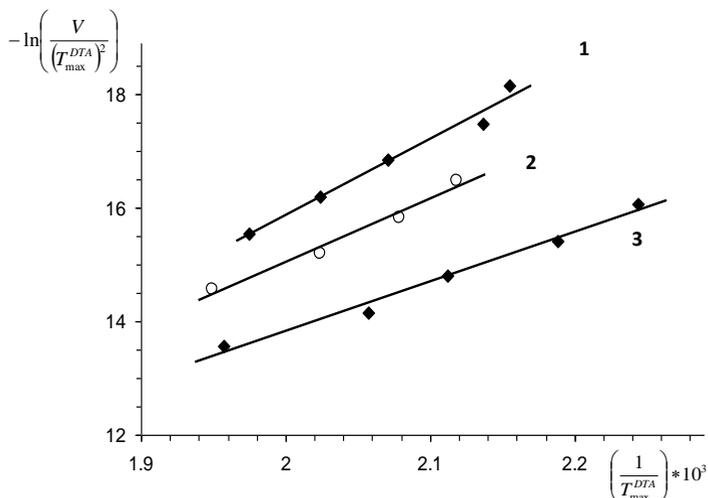


Рис. 7. Расчет эффективной энергии активации по методу Киссинджера для образцов I (1), II (2) и III (3).

С помощью приведенного уравнения рассчитаны значения эффективной энергии активации процессов восстановления никеля глицином в исследуемых образцах (рис. 7).

Расчитанные значения энергий активации исследованных процессов приведены в таблице (расчетные данные приводятся с точностью ± 1 кДж/моль).

Таблица

Исследуемый образец	Состав исходного образца	E_a , кДж/моль
I	порошковая смесь $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O + NH_2CH_2COOH$	112.7
II	гель $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O + NH_2CH_2COOH$	92.2
III	нанопфибры Al_2O_3 , пропитанные насыщенным водным раствором $(NO_3)_2 \cdot 6H_2O + NH_2CH_2COOH$	73.8

По данным таблицы, при переходе от образца I к II наблюдается снижение значений энергии активации процесса восстановления на 20.5 кДж/моль. Это можно объяснить тем, что в исследуемом образце II максимально равномерное (практически на молекулярном уровне) распределение реагентов способствует увеличению скорости протекания реакции восстановления [3-7] и снижению значения эффективной энергии активации. Наиболее низкое значение эффективной энергии активации в случае образца III (73.8 кДж/моль) предположительно можно связать с наличием каталитической поверхности нанопфибров Al_2O_3 , на которых протекает взаимодействие [5,18].

Анализируя полученные выше результаты, можно заметить, что взаимодействие в исследуемых образцах I, II и III протекает при более

низких температурах по сравнению с разложением отдельно взятых реагентов. В частности, в одинаковых условиях экзотермические взаимодействия в исследуемых образцах I, II и III протекают при температурах 200, 230 и 190°C, соответственно (рис. 8), в то время как обезвоженный кристаллогидрат нитрата никеля ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$) разлагается при температурах от 240 до 350°C, а разложение глицина имеет место в температурном интервале 320-450°C (рис. 1).

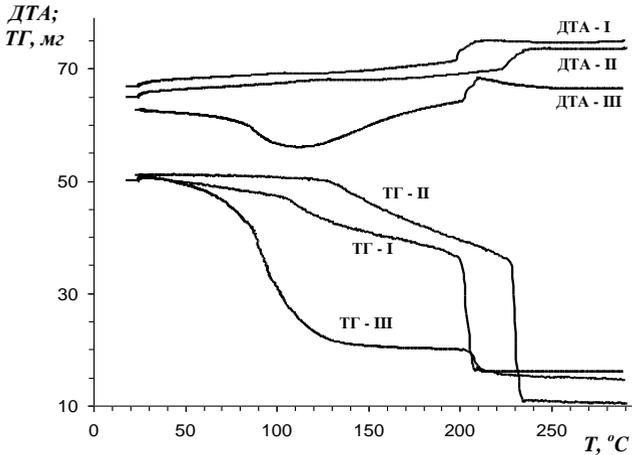


Рис. 8. ДТА и ТГ кривые превращения образцов I, II и III. $m=50$ мг, $V=20^\circ/\text{мин}$.

Таким образом, сравнение ДТА и ТГ кривых для всех изученных образцов (рис. 8) показывает, что наибольшее значение степени превращения – 95.2%, регистрируется в случае с гелированным образцом (образец II). Подобное явление объясняется как результат наиболее равномерного распределения исходных реагентов в исследуемом образце. Результаты рентгенофазового исследования, в свою очередь, подтверждают высокий процент превращения никеля в случае образца II по сравнению с другими образцами. Расчет значений эффективных энергий активации изученных процессов показывает, что энергия активации процесса восстановления сильно зависит от способа подготовки образца.

ՆԻԿԵԼԻ ՆԻՏՐԱՏ-ԳԼԻՑԻՆ ԿՄԱԿԱՐԳԻ DTA/TG ՆԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՉ ԻԶՈՌԵՐՄ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ե. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Օ. Մ. ՆԻԱԶՅԱՆ

Ներկայացվող աշխատանքում դիֆերենցիալ-ջերմային, թերմոգրավիմետրիական և ռենտգենաֆազային եղանակների օգնությամբ հետազոտված է լուծույթների (հեղուկաֆազ) այրմամբ սինթեզի (*solution combustion synthesis - SCS*) եղանակում մոդելային համարվող $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - գլիցին խառնուրդը: Այս համակարգը հետազոտված է երեք փորձանմուշների՝ փոշեխառնուրդի, գելի և $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - գլիցին հափեցած լուծույթով ներծծված (տողորված) Al_2O_3 նանոթելիկների տեսքով: Հետազոտված են

նշված փոխազդեցությունների ընթանալու օրինաչափությունները՝ կախված Հետազոտվող նմուշների պատրաստման եղանակից և Հաշվված են այդ ուսակցիաների էֆեկտիվ ակտիվացման էներգիաների արժեքները:

DTA/TG STUDY OF NICKEL NITRATE - GLYCINE SYSTEM IN NON-ISOTHERMAL CONDITIONS

Y. G. GRIGORYAN and O. M. NIAZYAN

A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: yevea.grig@gmail.com

In this work the results of DTA/TG and XRD studies of the solution combustion synthesis model $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – Glycine system are presented. The system under study was prepared by three different ways: (i) mechanical mixing the initial reagents $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and glycine, (ii) heating up in controllable condition the saturated aqueous solution of the nickel nitrate and glycine until the melting, dehydration processes are completed and the gel phase has formed, and (iii) impregnation of the Al_2O_3 nanofibers with saturated aqueous solution of the nickel nitrate and glycine. The features of interactions depending on samples preparation methods are presented and effective activation energy values were calculated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Wena Wei, Wu Jin-Ming // RSC Adv., 2014, v. 4, p. 58090.
- [2] Mukasyan A.S., Dinka P. // Int. J. SHS, 2007, v. 16, p. 23.
- [3] Manukyan Kh.V., Cross A., Roslyakov S., Rouvimov S., Rogachev A.S., Wolf E.E., Mukasyan A.S. // J. Phys. Chem. C., 2013, v. 117, p. 24417.
- [4] Varma A., Mukasyan A.S., Rogachev A.S., Manukyan K.V. // Chem. Rev., 2016, v. 23, p.14493.
- [5] González-Cortés S.L., Imbert F.E. // Applied Catalysis A: General, 2013, v. 452, p.117.
- [6] Aruna S.T., Mukasyan A.S. // Combustion Synthesis and Nanomaterials. Curr. Opin. Solid State Mater. Sci., 2008, v. 12, p. 44.
- [7] Patil K.C., Aruna S.T., Mimani T. // Combustion Synthesis: An Update. Curr. Opin. Solid State Mater. Sci., 2002, v. 6, p.507.
- [8] Deshpande K., Mukasyan A.S., Varma A. // Chem. Mater., 2004, v. 16, p. 4896.
- [9] Erri P., Nader J., Varma A. // Adv. Mater., 2008, v. 20, p. 1243.
- [10] Kumar A., Wolf E.E., Mukasyan A.S. // AIChE J., 2011, v. 57, p. 3473.
- [11] Groven L.J., Puszynski J.A. // Mater. Lett., 2012, v. 73, p. 126.
- [12] Cross A., Kumar A., Wolf E.E., Mukasyan A.S. // Ind. Eng. Chem. Res., 2012, v. 51, p. 12004.
- [13] Grigoryan Y.G., Niazyan O.M., Kharatyan S.L. // Russ. J. of Phys. Chem. B, 2008, v. 2, p. 711.
- [14] Kissinger H.E. // Anal. Chem., 1957, v 29, p. 1702.
- [15] Starink M.J. // Thermochim Acta, 2003, v. 404, p. 163.
- [16] Starink M.J. // Thermochim Acta, 1996, v. 288, p. 97.
- [17] Baghdasaryan A.M., Niazyan O.M., Khachatryan H.L., Kharatyan S.L. // Int. Journal of Refractory Metals and Hard Materials, 2014, v 43, p. 216.
- [18] Gonzalez-Cortes S.L., Xiao T.C., Rodulfo-Baechler S.M.A., Green M.L.H. // J. Mol. Catal. A: Chem., 2005, v. 240, p. 214.

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА
ХЛОРИД ЛИТИЯ/ ЭТИЛМЕТИЛСУЛЬФОН С ПОМОЩЬЮ
ОГРАНИЧЕННОГО МЕТОДА ХАРТРИ-ФОКА**

А. С. МХИТАРЯН

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

Поступило 14 III 2018

Система хлорид лития/этилметилсульфон исследована ограниченным методом Хартри-Фока (RHF/6-311++G(d,p)) с целью установления структурных и спектральных параметров этой системы. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с расчетными данными системы LiCl/диметилсульфон. Показано наличие двух стабильных комплексов 1:1 LiCl:этилметилсульфон, а также одного переходного состояния. Установлено, что интенсивность валентных колебаний CH и SO групп зависит от типа структуры комплекса LiCl:этилметилсульфон: такой эффект наблюдается и у диметилсульфона, и у диэтилсульфона. Разность свойств этих структур объясняется колебательным эффектом Штарка, а не только специфическими взаимодействиями.

Рис. 3, табл. 1, библиографических ссылок 11.

В последние годы литий-ионные батареи широко применяются в мобильных телефонах и персональных компьютерах [1]. В литий-ионных батареях в качестве апротонных растворителей используются сульфоны, т. к. они имеют высокие диэлектрические постоянные, низкое давление пара и электрохимическую стабильность. Они хорошо растворяют соли лития и обеспечивают высокую степень их электролитической диссоциации. Сульфоны обычно имеют относительно низкие донорные числа ($DN = 14.8$), но довольно высокие акцепторные числа ($AN = 19.2$) [2,3]. Фосетом и др. [4] был исследован ИК-спектр этилметилсульфона (ЭМСО₂), и было обнаружено два вращательных изомера (транс и гош). Элинджером и др. [5] получены расчетные данные о поверхности потенциальной энергии ЭМСО₂ с помощью метода молеку-

лярной механики ММЗ. Кроме того, ранее было проведено сравнение физико-химических параметров расчетных данных изолированной молекулы ЭМСО₂ с диметилсульфоном (ДМСО₂) и диэтилсульфоном (ДЭСО₂) [6]. Теоретические исследования комплексов хлорида лития/ДМСО₂ и хлорида лития/ ДЭСО₂ с помощью ограниченного метода Хартри-Фока представлены в [7]. Целью данной работы являлось изучение локальных структур LiCl в ЭМСО₂ посредством квантово-химических вычислений.

Расчетная часть

Все расчеты были проведены с использованием программного пакета Gaussian 09 [8]. Оптимизация молекулярной структуры изолированной молекулы ЭМСО₂ и комплекса 1:1 LiCl:ЭМСО₂ в основном состоянии в газовой фазе проводилась с использованием ограниченного метода Хартри-Фока (RHF) в сочетании с 6-311++G(d,p) расширенным базисным набором, включающим поляризационные и диффузные функции. Энергетические минимумы подтверждались отсутствием мнимой частоты колебаний. Отнесение теоретических колебательных мод выполнялось программой GaussView 5.0, дающей визуальное представление о вибрационных модах [9].

Результаты и обсуждение

Оптимизированная структура изолированной молекулы ЭМСО₂ методом RHF/6-311++G(d,p) и схема атомной нумерации ЭМСО₂ представлены на рис. 1. Ввиду отсутствия экспериментальных данных для ЭМСО₂ сравнение было сделано с его гомологами ДМСО₂ и ДЭСО₂ [7]. Как видно из таблицы, геометрические параметры ЭМСО₂ занимают промежуточные положения в ряду ДМСО₂-ЭМСО₂-ДЭСО₂. Длины связей S-O, S-C, C-H в ЭМСО₂ относительно длиннее, чем в ДМСО₂, но короче, чем у ДЭСО₂; валентные углы OSO и CSC меньше, чем у ДМСО₂, но больше, чем у ДЭСО₂. Данное различие может быть объяснено большим электронодонорным эффектом этильной группы по сравнению с метильной группой. На поверхности потенциальной энергии комплекса 1:1 LiCl:ЭМСО₂, как и в случае ДМСО₂, обнаружены две стабильные структуры с минимальной энергией. В первой структуре (рис. 2а) координация иона лития с молекулой сульфона происходит через один атом кислорода, т.е. наблюдается монодентатная координация. Во второй структуре обнаружена бидентатная координация иона лития (рис. 2б). Основные структурные параметры стабильных комплексов 1:1 LiCl:ЭМСО₂, оптимизированных на уровне теории RHF/6-311++G(d,p), показывают, что взаимодействие между ионом лития и мо-

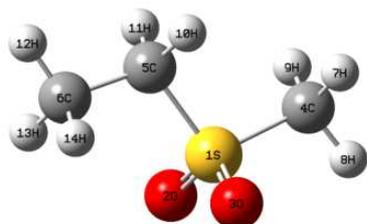
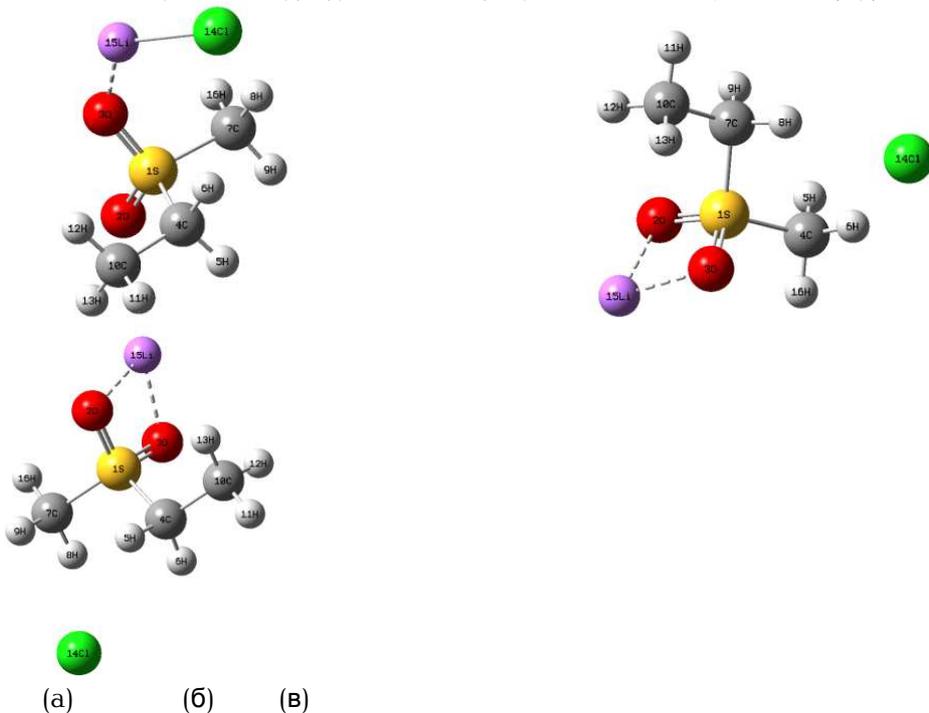


Рис. 1. Оптимизированная структура этилметилсульфоня методом RHF/6-311++G(d,p)



р, с, я 2, я О, 2, м, з, рованные я 2, р 3, к 2, 3, ря 1: 1, я с 2, а б, льных я комплексов я LiCl: ЭМСО₂: я 1, я с 2, р 3, к 2, 3, ря (а), я 1, я с 2, р 3, к 2, 3, ря (б), я с 2, р 3, к 2, 3, ря с переходного я с о 2, о я н, я я (в) я

лекулой ЭМСО₂ приводит к удлинению SO-связей, укорочению связей CS; в то же время сольватация ионов Cl⁻ приводит к удлинению связей CH, так же, как и у ДМСО₂ и ДЭСО₂. Кроме того, в ходе расчетов найдена структура переходного состояния для системы LiCl/ЭМСО₂ (рис. 2в). ИК-спектр этой структуры характеризуется одной мнимой частотой при -21.82 см^{-1} для LiCl/ЭМСО₂, при -23.71 см^{-1} в случае LiCl/ДМСО₂ [7], при -21.90 см^{-1} для LiCl/ДЭСО₂ [7]. Разность энергий между II структурой и переходным состоянием составляет 5.3 кДж/моль для LiCl/ЭМСО₂. Рассчитанные колебательные ИК-спектры изолированной молекулы ЭМСО₂ и двух стабильных комплексов 1:1 LiCl:ЭМСО₂ – I и II структуры представлены на рис. 3. Как видно из рис. 3, интенсивность валентных колебаний CH и SO групп зависит от типа структуры комплекса хлорид лития/ЭМСО₂, что можно объяснить эффектом Штарка [10, 11]. Низкие интенсивности в ИК-области валентных колебаний CH группы ($3350\text{-}3000 \text{ см}^{-1}$) в случае систем Li⁺/ЭМСО₂ и Cl⁻/ЭМСО₂ (рис. 3г и 3д), рассчитанные из структуры II путем удаления одного противоиона, свидетельствуют о том, что для этих систем эффект Штарка не наблюдается.

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие двух стабильных комплексов 1:1 LiCl:этилметилсульфон, а также одного переходного состояния, для которых рассчитаны как структурные, так и колебательные характеристики.

Таблица

**Основные геометрические параметры ДМСО₂, ЭМСО₂, ДЭСО₂,
рассчитанные методом RHF/6-311++G(d,p)**

Параметры	ДМСО ₂	ЭМСО ₂	ДЭСО ₂
r(S ₁ -O ₃), Å	1.4314	1.4332	1.4351
r(S ₁ -O ₂), Å	1.4314	1.4332	1.4351
r(S ₁ -C ₄), Å	1.7741	1.7749	1.7856
r(C ₄ -H ₅), Å	1.0814	1.0822	1.0836
∠(OSO)	119.71	119.36	119.01
∠(CSC)	104.61	104.37	104.22
дипольный момент, Д	5.41	5.28	5.13
энергия, Хартри	-626.478132	-665.523929	-704.569573

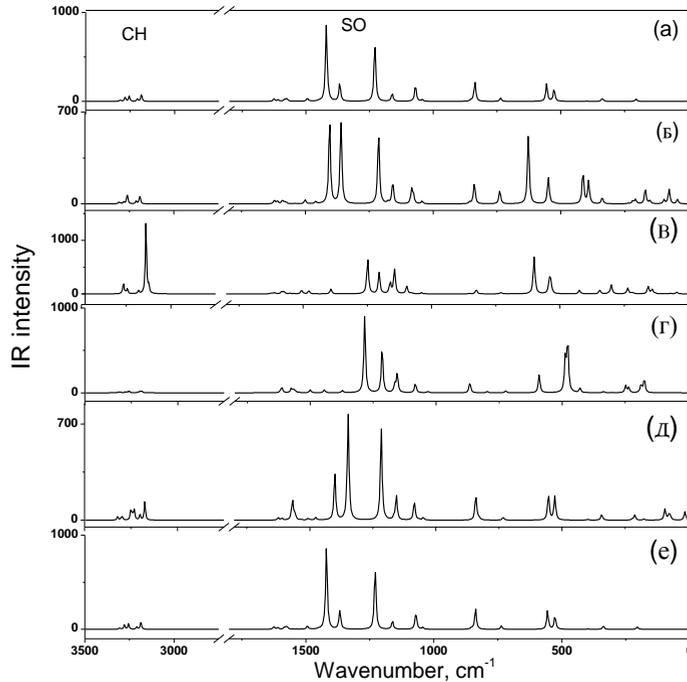


Рис. 3. Рассчитанные ИК-спектры (RHF/6-311++G(d,p)) изолированной молекулы ЭМСО₂ (а), 1:1 LiCl/ЭМСО₂ стабильных комплексов: I структура (б), II структура (в), стабильных комплексов Li⁺/ЭМСО₂ (г), Cl⁻/ЭМСО₂ (д) и переходного состояния (е).

**ԼԻԹԻՈՒՄԻ ՔԼՈՐԻԴ/ԷԹԻԼՄԵԹԻԼՍՈՒՖՈՆ ՆՈՄՊԼԵԶՄ
ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆԱՐՏՐԻ-ՖՈՆԻ
ՍԱՆՄԱՆԱՓԱԿ ՄԵԹՈԴԻ ՕԳՆՈՒԹՅԱՐ**

Ա. Ս. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ

Լիթիումի քլորիդ/էթիլմեթիլսուլֆոն համակարգի կառուցվածքը և տատանողական սպեկտրները ուսումնասիրվել են Հարարի-Ֆոկի (RHF/6-311++G(d,p)) սահմանափակ մեթոդի օգնությամբ: Հաշվարկները ցույց են տվել երկու կայուն 1:1 LiCl:էթիլմեթիլսուլֆոն կոմպլեքսների, ինչպես նաև մեկ անցողիկ վիճակի գոյությունը: Ցույց է արվել, որ CH և SO խմբերի վալենտային տատանումների ինտենսիվությունները կախված են 1:1 լիթիումի քլորիդ/էթիլմեթիլսուլֆոն կոմպլեքսների կառուցվածքից: Այդ կառուցվածքների հատկությունների տարբերությունը բացատրվում է Շտարկի էֆեկտով: Ստացված արդյունքները համեմատվել են LiCl/էթիլմեթիլսուլֆոնի և LiCl/էթիլմեթիլսուլֆոնի սպեկտրների հետ:

QUANTUM CHEMICAL STUDY OF COMPLEX OF LITHIUM CHLORIDE/ ETHYL METHYL SULFONE BY RESTRICTED HARTREE-FOCK METHOD

A. S. MKHITARYAN

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

In recent years lithium-ion batteries have been widely applied for portable electronic devices such as cellular phones and personal computers. Sulfones are dipolar aprotic solvents, which are used in lithium-ion batteries because of their high resistivity to electrode materials and ability to ensure high speed of electrode process.

The aim of this work is the study of the local structures of LiCl in ethyl methyl sulfone (EMSO₂) using quantum chemical calculations. All calculations have been carried out using the Gaussian 09 software package. Optimization of the molecular structure of isolated molecule of EMSO₂ and that of the complex 1:1 LiCl:EMSO₂ in their ground states in the gas phase was performed using restricted Hartree-Fock (RHF) method combined with 6-311++G(d,p) extended basis set including polarization and diffuse functions. The assignment of theoretical vibrational modes was performed by GaussView 5.0, which gives a visual representation of vibrational modes.

The structural and spectral parameters of LiCl/ethyl methyl sulfone system were established. The calculations show the existence of two stable 1:1 LiCl:ethyl methyl sulfone structures and one transition state. The energy minima and transition state structure were verified by vibrational analysis. Energy minima were confirmed by the absence of imaginary vibration frequency. In the case of transition state one imaginary mode was observed. It was shown that intensity of the CH and SO stretching vibrations to the interaction between LiCl and sulfone strongly depends on the structure of the complex. The difference in spectral features is explained in the frame of vibrational Stark effect. The obtained results have been compared with those for LiCl/dimethyl sulfone and LiCl/diethyl sulfone system.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Reddy T.B., Linden D. Linden's Handbook of Batteries. 4th ed., McGraw-Hill, 2011, 1457 p.
- [2] Kolosnitsyn V.S., Sheina L.V. Mochalov S.E. // *Elektrokhimia*, 2000, v. 36, №7, p. 575.
- [3] Wang Y., Xing L., Li W., Bedrov D. // *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, v. 4, p. 3992.
- [4] Fawcett A.H., Fee S., Stuckey M., Walkden P. // *Spectrochimic. Acta*, 1987, v.43A, №6, p. 797.
- [5] Allinger N.L., Fan Y. // *J. Comp. Chem.*, 1993, v. 14, №6, p. 655.
- [6] Мхитарян А.С. // *Сборник научных статей ЧО ЕГУ*, 2015, 1,1, №4, с. 109.
- [7] Mkhitaryan A.S., Papanyan Z.K., Gabrielyan L.S. // *Proceedings of the YSU, Chemistry and biology*, 2018, v. 52, №1, p. 10.
- [8] 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., Jr., 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.

- [9] *Frisch A., Nielson A.B., Holder A.J.* GAUSSVIEW User Manual, *Gaussian Inc, Pittsburgh PA*, 2000.
- [10] *Buncel E.* // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 1997, v. 8, p. 262.
- [11] *Maxey B.W., Popov A.I.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 20.

**SYNTHESIS OF MANGANESE DIBORIDE
BY MICROWAVE ASSISTED METHOD**

D. H. DAVTYAN

A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: david.davdyan@yahoo.com

Nanosized powder of manganese diboride (MnB_2) was synthesized by the microwave heating method for the first time. A stoichiometric mixture of manganese dioxide (MnO_2) and magnesium dodecaboride (MgB_{12}) was used as raw material, where magnesium dodecaboride served as the reducing agent and a source of boron. A domestic microwave oven was used to generate microwave radiation. Phase composition of the initial mixture and the obtained product were examined by XRD studies, of the initial mixture and formation of a single-phase final product, MnB_2 . Average particle size of synthesized manganese diboride (40 nm) was calculated on the basis of Scherer's formula.

Figs. 2, references 24.

Many of metal borides have been synthesized because of their excellent characteristics, such as high heat and wear resistance, high hardness, etc. For example, rhenium diboride (ReB_2) is among the hardest materials with metallic behavior [1], MgB_2 is a superconductor with $T_c=39 K$ [2].

Manganese borides are considered as potential promising materials due to their several high physicochemical characteristics (hardness, wear and corrosion resistance, etc.) and incompressibility related to the high valence electron densities of the transition metals [3]. A large variety of manganese borides, such as Mn_4B , Mn_2B , MnB , Mn_3B_4 , MnB_2 , MnB_4 , MnB_{12} , MnB_{23} , etc. are registered in the Mn-B system. Among these compounds manganese diboride (MnB_2) is considered as a perspective one due to its relatively high melting temperature, hardness and magnetism [4-7]. Aydin and Simsek [8] have predicted a superhard phase of MnB_2 with ReB_2 -type structure, which is the ground state of MnB_2 at ambient conditions. However, to date only AlB_2 -type (space group $P6/mmm$) MnB_2 has been successfully synthesized by arc melting [7].

There are many methods to synthesize metal borides. One of prominent methods is self-propagating high-temperature synthesis (SHS). Many transition

metal borides were synthesized by SHS [9]. Mechanical alloying and heat treatment were used to synthesize borides in the Cr-B and Mo-B systems [10] and arc melting technique for the Mn-B system [11].

It should be noted that existing methods allow to synthesize MnB_2 at very high temperatures, high pressures and long durations of the process [12].

In recent years, microwave (MW) radiation has been widely used for the synthesis of organic and inorganic compounds [13-15]. Microwave radiation is also used to synthesize carbides, borides, nitrides, halides of transition metals from precursors that included powdered metals and or metal oxides [16-21]. In these studies domestic microwave ovens with an operating frequency of 2.45 GHz and power up to 1-1.5 kW were mainly used as heaters. In most of these studies microwave preparations reported have been made on the laboratory scale of only a few grams.

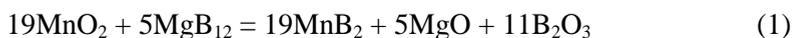
In this study all experiments have been conducted using approximately the same quantities of initial powder mixtures by the use of a domestic microwave oven operating at 2.45 GHz and with a maximum output power of 900 W. Thus, for the first time microwave heating method was applied for the synthesis of manganese diboride, enabling to elaborate a fast and efficient approach for preparing nanocrystalline MnB_2 .

Experimental

Manganese (IV) oxide, MnO_2 (analytical grade), magnesium dodecaboride, MgB_{12} , (analytical grade) were used as raw materials for preparation of Mn-B compounds. It is a matter of general experience that to apply microwave heating, it is necessary that the substance has a high value of the dielectric constant [22-23]. Among manganese oxides the used MnO_2 oxide exhibits the strongest MW absorption [24].

In experiments manganese (IV) oxide and magnesium dodecaboride powders have been weighed and carefully mixed in stoichiometric ratio in a quartz cup for two hours using a magnetic stirrer. After mixing, the initial mixture was placed into a quartz tube that was equipped with a pure nitrogen (99.9%) purging device and the mixture was kept under laminar flow at least two hours. The reaction mixture was subjected to microwave radiation for 10 min by a modified domestic microwave oven with power 900 W under constant flow of nitrogen (flow rate of 20 ml/min).

The stoichiometric ratio of the initial mixture was calculated taking into account that manganese (IV) oxide has to be reduced by magnesium and boron together, and the residual boron should be enough to form manganese diboride. The following overall reaction describes the mentioned conversions:



After cooling, the obtained product was washed by 5% sodium hydroxide, then with 5% hydrochloric acid, cleaned with deionized water. These procedures ensure practically complete removing of undesirable compounds (MgO and B_2O_3) from the obtained end product. Then the remained residue was filtered and dried in an oven at $105 \pm 0.5^\circ C$ and left for about 12 hrs.

Results and discussion

The washed and dried end product was characterized by XRD analysis using diffractometer DRON-3.0 (Burevestnik, Russia) with $Cu K\alpha$ radiation. XRD pattern is shown in Fig.. Identification of XRD patterns by PCPDFWIN data (#350788) base shows peaks at 29.7° , 34.4° , 45.95° , 61.1° , 61.7° , 69.8° compatible with MnB_2 database degrees.

By the use of Empirean, PANalytical, diffractometer with $Cu K\alpha$ radiation XRD examination of the raw mixture has been also done (Fig. 2). From the obtained XRD patterns it is obvious that the initial mixture contains two compounds: MnO_2 and MgB_{12} . The comparison of the raw mixture and final product XRD patterns shows that there are no any coincidence of exist pattern. Based on comparison one can conclude that the raw materials are converted completely.

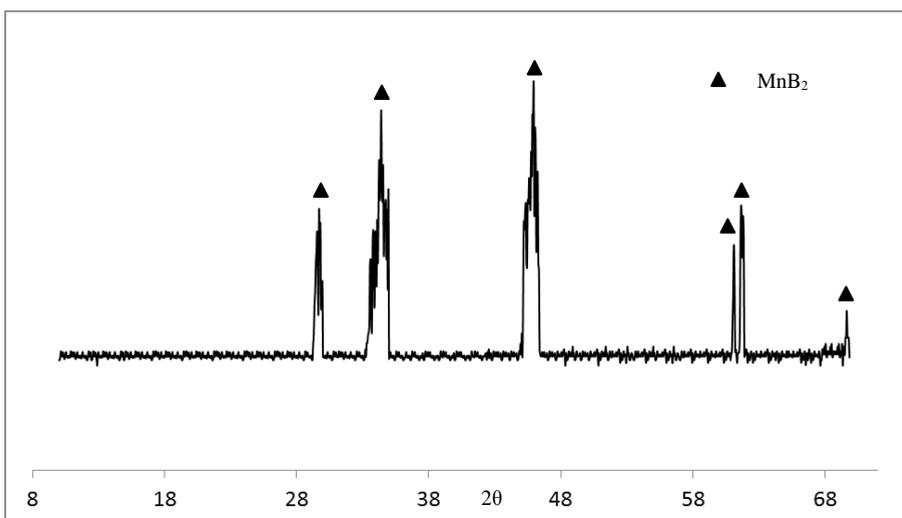


Fig. 1. XRD pattern of the washed product.

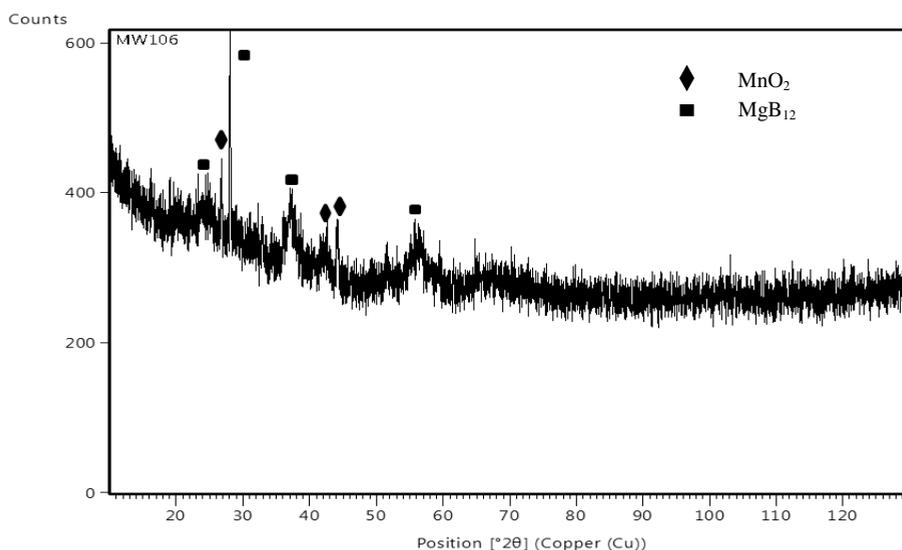


Fig. 2. XRD pattern of the raw mixture.

Particle size of manganese diboride (MnB_2) was calculated using Scherrer's formula:

$$d = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos \theta} \quad (2)$$

where d is the average size of particles, K is the shape factor (in this case $K=0.9$), λ is the X-ray wavelength, β is the line broadening at the half of maximum intensity, after subtracting the instrumental line broadening (in radians), θ is the Bragg angle (in degrees).

Based on XRD analysis results (Fig. 1) and using the known magnitudes for λ , β and θ the average particle size for the formed MnB_2 powders was calculated by equation (2) to be approximately 40 nm.

Conclusions

Nanopowders of MnB_2 were synthesized by the microwave heating method for the first time. The results of XRD examinations point to practically 100% conversion of the initial mixture. Average particle size of synthesized manganese diboride is 40 nm.

ՄԱՆԳԱՆԻ ԴԻԲՈՐԻԴԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ՄԻԿՐՈՎԱԼԻԲԱՅԻՆ ԵՂԱՆԱԿՈՎ

Դ.Տ. ԴԱՎԹՅԱՆ

Առաջին անգամ միկրոալիքային վառարանային եղանակով սիթեզվել են մանգանի դիբորիդի (MnB_2) նանոփոշիներ, օգտագործելով մանգանի երկօքսիդի (MnO_2) և մագնեզիումի դոզեկաբորիդի (MgB_{12}) ստեխիոմետրիկ բաղադրույթային ելային խարսուրդը: Մագնեզումի դոզեկաբորիդը կիրառվել է որպես վերականգնիչ և բորի աղբյուր: Իբրև միկրոալիքի աղբյուր կիրառվել է կենցաղային միկրոալիքային վառարանը: Միկրոալիքային սինթեզի տեղումը կազմել է 10 րոպե: Ռենտգենաֆազային ուսումնասիրությունների հիման վրա ցույց է տվել, որ տեղի է ունենում երանյութերի լրիվ փոխարկում: Սինթեզված մանգանի դիբորիդի նանոհատիկների միջին չափսը գնահատվել է Շերերի հայտնի բանաձևով և կազմել է 40 նմ:

МИКРОВОЛНОВЫЙ СИНТЕЗ ДИБОРИДА МАРГАНЦА

Д. А. ДАВТЯН

Впервые методом микроволнового нагрева синтезированы нанопорошки диборида марганца (MnB_2). В качестве исходных веществ была использована стехиометрическая смесь диоксида марганца (MnO_2) и додекаборида магния (MgB_{12}). Последний служил как восстановитель и одновременно источник бора. Нагрев реагирующей смеси осуществлялся в бытовой микроволновой печи. Продолжительность микроволнового синтеза составляла 10 мин. Рентгенофазовым анализом установлено полное превращение исходных веществ. Средний размер частиц (40 нм) синтезированного диборида марганца оценен по известной формуле Шерера.

REFERENCES

- [1] Kaner R.B., Gilman J.J., Tolbert S.H. // Science, 2005, v. 308, p. 1268.
- [2] Nagamatsu J., Nakagawa N., Muranaka T., Zenitani Y., Akimitsu J. // Nature (London), 2001, v. 410, p. 63.
- [3] Gilman J.J. // Electronic Basis of the Strength of Materials, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2003.
- [4] Vajeeston P., Ravindran P., Ravi C., Asokamani R. // Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys., 2001, B 63, 045115.
- [5] Khmelevskiy S., Mohn P. // Solid State Commun., 2000, v. 113, p. 509.
- [6] Binder I., Post B. // Acta Crystallogr., 1960, v. 13, p. 356.
- [7] Aronsson B. // Acta Chem. Scand., 1960, v. 14, p. 1414.
- [8] Aydin S., Simsek M. // Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys., 2009, v. 80, 134107.
- [9] Anselmi-Tamburini U., Maglia F., Spinolo G., Munir Z.A. // Chimica and Industria, 2000, p. 1.
- [10] Wu H.M., Hu C. J., Pai K.Y. // J. Phys. Conf. Ser., 2009, v. 144, 012018.
- [11] Cely A., Tergerius L.-E., Lundstrom T.J. // Less-Common Met., 1978, v. 61, p. 193.
- [12] Xiangxu Meng, Kuo Bao, Pinwen Zhu, Zhi He, Qiang Tao, Junjun Li, Zhenpeng Mao, Tian Cui // Journal of Applied Physics, 2012, v. 111, id. 112616.
- [13] Mingos D.M.P., Baghurst D.R. // Chem. Soc. Rev., 1991, v. 20, p. 1.

- [14] *Mingos D.M.P., Baghurst D.R.Br.* // *Ceram. Trans. J.*, 1992, v. 91, p. 124.
- [15] *Link G., Ivanov V., Paranin S., Khrustov V., Böhme R., Müller G., Schumacher G., Thumm M., Weisenburger A.* // *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, 1996, v. 430, p. 157.
- [16] *Rao K.J., Vaidhyanathan B., Ganguli M., Ramakrishnan P.A.* // *Chem. Mater.*, 1999, v. 11, p. 882. (b) *Vaidhyanathan B., Ganguli M., Rao K.J.* // *Mater. Res. Bull.*, 1995, v. 30, p. 1173. (c) *Vaidhyanathan B., Rao K.J.* // *Chem. Mater.*, 1997, v. 9, p. 1196.
- [17] *Ahlers R., Ruschewitz U.Z.* // *Anorg. Allg. Chem.*, 2005, v. 631, p. 1241.
- [18] *Agostino A., Volpe P., Castiglioni M., Truccato M.* // *Mater. Res. InnoV.*, 2004, v. 8, p. 75.
- [19] *Baghurst D.R., Mingos M.P.* // *MicrowaVe-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*, 1st ed.. Kingston, Haswell H. M., Eds. S. J., // *The American Chemical Society: Washington, D.C.*, 1997; v. 10, p. 523.
- [20] *Landry C.C., Barron A.R.* // *Science*, 1993, v. 260, p. 1653. (b) *Landry C. C., Lockwood J., Barron A.R.* // *Chem. Mater.*, 1995, v. 7, p. 699.
- [21] *Houmes J.D., Zur Loye H.-C.J.* // *Solid State Chem.*, 1997, v. 130, p. 266.
- [22] *Gupta M., Eugene W.W.L.* // *Microwaves and Metals*, Singapore: Wiley, 2007.
- [23] *Rosa R.* // *Microwaves as ignition source in the combustion synthesis of high-performances materials* // *Ph.D. Thesis, Modena, Italy: University of Modena and Reggio Emilia*, 2011.
- [24] *Rao K.J., Vaidhyanathan B., Ganguli M., Ramakrishnan P.A.* // *Chem. Mater.*, 1999, v. 11, p. 882.

УДК 54.057:549.642.41 + 543.572.3 + 543.442.2 + 543.422.3-74 + 543.456

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИДРОКСИДА КАЛЬЦИЯ
С АМОРФНЫМИ КРЕМНЕЗЕМАМИ, ОСАЖДЕННЫМИ
ИЗ СЕРПЕНТИНИТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**А. А. БЕГЛАРЯН, С. А. МЕЛИКЯН, Н. О. ЗУЛУМЯН,
А. М. ТЕРЗЯН и А. Р. ИСААКЯН**

Институт общей и неорганической химии НАН Республики Армения
Армения, 0051, Ереван, ул. Аргутяна 2-ой пер., д. 10
Факс: (374-10) 231275 E-mail: hayk_b@ysu.am

Поступило 4 X 2017

Исследовано взаимодействие между SiO_2 и $\text{Ca}(\text{OH})_2$, где в качестве SiO_2 применялись образцы аморфного кремнезема со слоистой структурой, полученные методом осаждения из серпентинитов, возникших как из дунита, так и из перидотита. Процесс осуществлялся путем перемешивания нагретой до температуры кипения суспензии, приготовленной из исходных реагентов, и дальнейшим нагревом полученных веществ. Фазовые превращения в промежуточных синтезированных соединениях исследовались дифференциально-термическим и рентгенофазовым методами анализов. Показано, что при использовании кремнезема, полученного из серпентина перидотитового происхождения, при термообработке уже до температуры 840°C главным образом образуется β -волластонит ($\beta\text{-CaSiO}_3$), количество которого в конечном продукте намного выше, чем в случае кремнезема, синтезированного из дунитового серпентина. Более того, при вовлечении в процесс кремнезема, осажденного из дунитового серпентина, наряду с β -волластонитом в конечной смеси наблюдается значительная доля ларнита Ca_2SiO_4 .

Рис. 2, библиографических ссылок 15.

Одним из наиболее распространенных методов получения β -волластонита является двухступенчатый способ, основанный на гидротермальной обработке системы $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-SiO}_2\text{-H}_2\text{O}$ и обжиге полученных соединений, что требует автоклавные условия, многочасовую обработку и соответственно большой расход энергии [1-8]. Необходимо отметить, что для получения β -волластонита обычно в качестве исходного сырья используются традиционные формы SiO_2 : кварц, диатомиты, разные производственные кремнеземистые отходы и т. д. Такие большие

энергетические расходы необходимы для формирования из диоксидов кремния промежуточных гидро- и гидроксосиликатов кальция с цепочечным строением, например, тоберморита ($\text{Ca}_5\text{Si}_6\text{O}_{16}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ или $\text{Ca}_5\text{Si}_6(\text{O},\text{OH})_{18} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) или ксонотлита ($\text{Ca}_6\text{Si}_6\text{O}_{17}(\text{OH})_2$).

Однако в результате кислотной обработки термообработанных серпентинов $(\text{Mg}(\text{Fe}))_6[\text{Si}_4\text{O}_{10}](\text{OH})_8$ по нетрадиционной методике удалось осадить аморфный кремнезем со слоистой структурой, сформированный из силикатных слоев серпентинового минерала и состоящий из различных силикатных единиц, но большей частью из метасиликатных $[(\text{SiO}_3)^{2-}]_n$ цепочек [9, 10]. Исследования показали, что наличие метасиликатных цепочек, перешедших в структуру используемого аморфного кремнезема из серпентинового минерала, существенно облегчает и технологически упрощает процесс получения β -волластонита. Без многочасовой автоклавной обработки путем простого перемешивания в течение 1.5–2 ч нагретой до температуры кипения суспензии, приготовленной из смеси CaO , SiO_2 и H_2O при мольном соотношении $\text{CaO}:\text{SiO}_2=1:1.4$ и $\text{T}:\text{Ж}=1:15$, синтезируются такие аморфные гидро- и гидроксосиликаты кальция, которые при обжиге в области температур 800–835°C превращаются в β -волластонит с игольчатыми кристаллами. Доказано, что количество синтезируемого β -волластонита зависит от числа метасиликатных единиц в структуре слоистого SiO_2 [11].

Известно, что метасиликатные цепочки, участвующие в формировании слоистого кремнезема, являются фрагментами силикатных слоев серпентинового минерала. В свою очередь, силикатные слои серпентинов формировались в гидротермальных условиях при температурах ниже 500°C в "серпентинизирующем" растворе путем поликонденсации гидратированных кремниевых кислот, заранее образованных из орто- $[\text{SiO}_4]^{4-}$ и мета- $[(\text{SiO}_3)^{2-}]_n$ силикатных анионов, перешедших в раствор при растворении оливина $(\text{Mg}, \text{Fe})_2\text{SiO}_4$ и пироксенов $(\text{Mg}, \text{Fe})_2\text{Si}_2\text{O}_6$, соответственно [12]. Естественно, силикатные слои серпентинитов, возникших из дунита, который содержит более 90% оливина Mg_2SiO_4 , должны большей частью состоять из ортосиликатных единиц, а образованных из перидотитов, в которых содержание Mg_2SiO_4 варьирует от 40 до 90%, могут содержать большее число метасиликатных цепочек.

Цель данной работы – исследование синтеза β -волластонита посредством взаимодействия $\text{Ca}(\text{OH})_2$ с образцами слоистого кремнезема, сформированного из силикатных слоев серпентинов дунитового и перидотитового происхождения, и установление какого-либо влияния происхождения минерала, из которого синтезируется слоистый кремнезем, на состав и выход конечного продукта.

Экспериментальная часть

По разработанной методике из образцов серпентинитов различного происхождения (дунитового и перидотитового с месторождения Шоржа, Армения) были получены два образца слоистого кремнезема – образцы SiO₂ №1 и №2, соответственно, содержащие аморфный осадок с чистотой 98% [9, 10].

Оксид кальция CaO 8677-76 марки "ч.", предварительно выдержанный 0.5 ч при температуре 1000°C, использовался как сырье для получения гидроксида кальция Ca(OH)₂.

Два образца суспензии готовились из CaO, H₂O и слоистого кремнезема №1 и еще два, используя SiO₂ №2. Для этого в реакционный сосуд вносили навески диоксида кремния и оксида кальция, взятые в мольных соотношениях CaO:SiO₂ = 1:1.4, и суспендировали их в дистиллированной воде при соотношении твердой и жидкой фаз Т:Ж = 1:15. Затем полученную суспензию нагревали до температуры кипения (95°C) и перемешивали приводной мешалкой в течение 1.5 и 2 ч. Пульпа, образующаяся после обработки каждого образца, отделялась от раствора фильтрованием через бумажный фильтр и промывалась дистиллированной водой. Полученный осадок выдерживался при температуре 60–80°C в течение 24 ч в сушильном шкафу "КВС G – 100/250" производства фирмы Premed (Варшава, Польша).

Каждый из четырех высушенных образцов подвергался дифференциально-термическому анализу (ДТА) от комнатной температуры до 1000°C, затем охлаждался до комнатной температуры и исследовался с помощью рентгенофазового анализа (РФА). Необходимо отметить, что масса исследуемых образцов составляла 300 мг для ДТА и 220–240 мг для РФА.

ДТА был проведен на дериватографе "Derivatograph Q – 1500 D" фирмы MOM (Венгрия) на воздухе со скоростью нагрева 10°C·мин⁻¹.

РФА осуществлялся в CuKα-излучении на дифрактометре "ДРОН-3" (Россия) с использованием никелевого фильтра. Съемку проводили в интервале углов 2θ = 8°–80° при температуре 22°C на воздухе. Скорость движения счетчика 2 град·мин⁻¹. Все рефлексы отражения расшифрованы и идентифицированы с помощью компьютерной базы данных JCPDS – ICDD 2004 года.

Обсуждение результатов

Все образцы, синтезированные из CaO и SiO₂ путем обработки при температуре 95°C и атмосферном давлении, находятся в аморфном состоянии.

На кривых ДТА (DTA) всех образцов наблюдается ряд эндотермических эффектов до температуры 800°C и один интенсивный экзотерми-

ческий эффект в области температур 800-835°C (рис. 1). Эндотермические эффекты, фиксируемые в области низких температур (100-210°C), вызваны удалением из синтезированных гидросиликатов кальция адсорбированной и кристаллической воды, а в области 600-800°C обусловлены процессом дегидроксиляции содержащихся в гидроксосиликатах кальция гидроксильных ОН групп, сопровождаемым последующим образованием и удалением конституционной воды. Это подтверждается также потерей массы на термогравиметрических кривых (TG) (рис. 1). Различия в интенсивностях и значениях минимумов эндотермических эффектов, прослеживаемые на кривых ДТА всех образцов, связаны с различным содержанием воды и ОН групп в синтезируемых аморфных гидро- и гидроксосиликатах кальция. На кривой ДТА промежуточного продукта, полученного из SiO₂ №1 1.5-часовым перемешиванием исходной суспензии, едва заметный эндотермический эффект сравнительно низкой интенсивности с минимумом 500°C, вероятнее всего, вызван процессом разложения незначительного количества непрореагировавшего Ca(OH)₂ (рис. 1а) [13, 14]. На кривых ДТА образцов, соответствующих SiO₂ №2, в температурном интервале 350-360°C едва заметен слабый экзотермический эффект одинаковой интенсивности. Тот факт, что этому эффекту предшествует процесс удаления адсорбированной и кристаллической воды, наталкивает на мысль, что он, скорее всего, является результатом уплотнения аморфной массы вещества, вызванного выделением воды (рис. 1б).

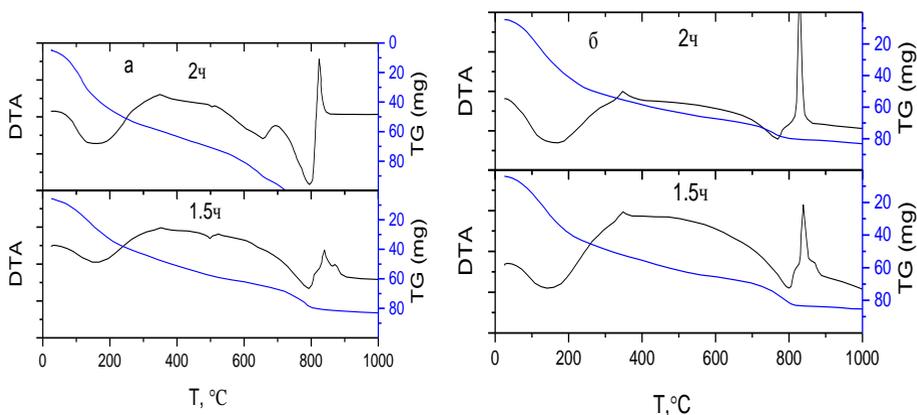


Рис. 1. Кривые ДТА образцов, полученных перемешиванием в течение 1.5 и 2 ч кипящей водной суспензии из CaO и образцов слоистого SiO₂ №1 (а) и №2 (б), взятых в мольном соотношении CaO:SiO₂ 1:1.4 при Т:Ж=1:15.

После выделения конституционной воды на кривых ДТА всех образцов в интервале 800-835°C регистрируется ярко выраженный экзотермический эффект различной интенсивности (рис. 1), который, согласно данным РФА, в основном обусловлен процессами образования силикатов кальция, а именно, β-воластонита и моноклинного ларнита (Ca₂SiO₄) (Card № 83-0460), о чем свидетельствуют регистрируемые на

дифрактограммах конечных продуктов рефлексы отражения различной интенсивности, соответствующие указанным силикатам кальция (рис. 2). Необходимо отметить, что из-за идентичности рефлексов отражения, свойственных полиморфным модификациям β -воластонита, моноклинному (Card № 84-0654) и триклинному (Card № 84-0655), синтезируемый конечный продукт можно рассматривать как одну из разновидностей указанных модификаций или их смесь [15]. На дифрактограммах образцов, полученных из SiO_2 №1, прослеживаются наиболее интенсивные рефлексы отражения ларнита и менее интенсивные β -воластонита, особенно для образца, обработанного 1.5 ч (рис. 2а).

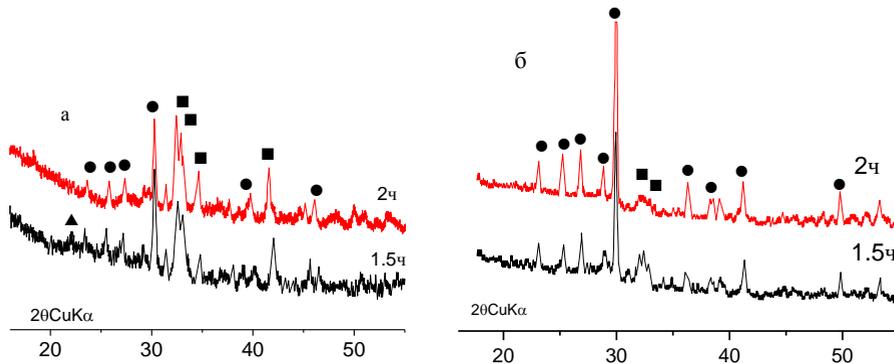


Рис. 2. Дифрактограммы образцов, полученных в результате ДТА соединений, синтезированных перемешиванием в течение 1.5 и 2 ч кипящей водной суспензии из CaO и образцов слоистого SiO_2 №1 (а) и №2 (б), взятых в мольном соотношении $\text{CaO}:\text{SiO}_2$ 1:1.4 при Т:Ж=1:15. ●— β -воластонит; ■—ларнит; ▲—кристобалит.

Следовательно, менее интенсивный экзотермический пик на кривой ДТА данного образца указывает на значительную долю ларнита по сравнению с β -воластонитом в конечном продукте, а увеличение его интенсивности с увеличением времени до 2 ч вызвано увеличением фазы β -воластонита в конечной смеси (рис. 1а). Интенсивные дифракционные пики, вызванные формированием β -воластонита, в дополнении с малоинтенсивными рефлексами отражения ларнита на дифрактограммах образцов, полученных из SiO_2 №2, свидетельствуют о высоком содержании β -воластонита в конечном продукте (рис. 2 б). В свою очередь, стремительный, ярко выраженный экзотермический пик на кривой ДТА образца, приготовленного после 2-часовой обработки (рис. 1 б), подтверждает тот факт, что 2 ч перемешивания нагретой до 95°C суспензии, приготовленной из образца SiO_2 №2, обеспечивают наибольшее количество синтезируемого β -воластонита.

Напомним, что слоистый кремнезем, используемый в исследовании, был сформирован из фрагментов силикатных слоев серпентина, в свою очередь, возникших из различных силикатных единиц: орто- $[\text{SiO}_4]^{4-}$, ди- $[\text{Si}_2\text{O}_7]^{6-}$ и т.д. вплоть до метасиликатных цепочек. Поэтому высокая концентрация ларнита в конечных продуктах, синтезируемых из SiO_2

№1, указывает на наличие большого количества ортосиликатных единиц в образце SiO₂ №1, выделенном из дунитового серпентина, в котором по сравнению с перидотитовым наличие ортосиликатных оливиновых единиц преобладает.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что для обеспечения высокого выхода β-волластонита в продукте, полученном нагревом до температуры 840°C промежуточных веществ, предварительно синтезируемых перемешиванием кипящей водной суспензии из CaO и полученного из серпентинов слоистого SiO₂, целесообразно использовать в качестве исходного сырья для получения кремнезема серпентинит перидотитового происхождения.

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

**ՏԱՐԲԵՐ ԾԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՑՈՂ ՍԵՐՊԵՆՏԻՆԻՏՆԻՏՆԵՐԻՑ ՆՍՏԵՅՎԱԾ
ԱՄՈՐՖ ՍԻԼԻԿԱՆՈՂԻ ԵՎ ԿԱՅԻՈՒՄԻ ՆԻՂՐՕՔՍԻԴԻ
ՓՈԽԱԶՂԻՅՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ն. Ա. ԲԵԳԼԱՐՅԱՆ, Ս. Ա. ՄԵԼԻԿՅԱՆ, Ն. Ն. ԶՈՒԼՈՒՄՅԱՆ,
Ա. Մ. ԹԵՐԶՅԱՆ և Ա. Ռ. ԻՍԱԿՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել են SiO₂ և Ca(OH)₂ խառնուրդից առաջացած սուսպենզիայի՝ եռման ջերմաստիճանում և խառնման պայմաններում ընթացող փոխազդեցությունները, ինչպես նաև դրանից սինթեզված միջանկյալ միացությունների ֆազային փոխարկումները՝ հետագա տաքացման ենթարկելիս: Որպես SiO₂ օգտագործվել է շերտային կառուցվածքով ամորֆ սիլիկաձող: Այն ստացվել է ինչպես դունիտային, այնպես էլ պերիդոտիտային սերպենտինիտներից նստեցման եղանակով: Սինթեզված միջանկյալ միացությունների ֆազային փոխարկումները ուսումնասիրվել են դիֆերենցիալ ջերմային և ունսոգենաֆազային եղանակներով: Ցույց է տրվել, որ պերիդոտիտային ծագում ունեցող սերպենտինից ստացված սիլիկաձողի օգտագործումը բերում է հիմնականում β-վոլաստոնիտի (β-CaSiO₃) առաջացման արդեն իսկ 840°C ջերմամշակման պայմանում, որի քանակությունը ավելի շատ է, քան այն սիլիկաձողի դեպքում, որը ստացվել է դունիտային սերպենտինից: Ավելին, այս սիլիկաձողի դեպքում β-վոլաստոնիտի հետ միասին վերջնանյութերում նկատվում է լարնիտի (Ca₂SiO₄) զգալի քանակություն:

**INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF CALCIUM HYDROXIDE
WITH AMORPHOUS SILICA SPECIES PRECIPITATED
FROM SERPENTINITES HAVING DIFFERENT ORIGINATION**

**H. A. BEGLARYAN, S. A. MELIKYAN, N. H. ZULUMYAN,
A. M. TERZIAN and A. R. ISAHAKYAN**

M.G.Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry of NAS RA
10, Argutyan Str., Lane 2, Yerevan, 0051, Armenia
Fax: (374-10) 231275, E-mail: hayk_b@ysu.am

The interaction between SiO₂ and Ca(OH)₂ where SiO₂ are amorphous silica species with layered structure produced by precipitation method from serpentinites originated

from dunite and peridotite has been investigated. The process was performed via stirring the boiling suspension prepared from the initial reagents, followed by subsequent heating of the formed substances. The phase transformations in the intermediate compounds synthesized were studied by the differential thermal and X-ray diffraction analyses. It has been revealed that the use of the silica produced from serpentine having peridotite origination largely results in the formation of β -wollastonite (β -CaSiO₃) on heating already at the temperatures up to 840°C and its amount in the the final product is much higher than in the one formed from the silica produced from dunite serpentine. Moreover, in the case when the silica precipitated from dunite serpentine is involved in the process, besides β -wollastonite a considerable portion of larnite Ca₂SiO₄ is observable in the final mixture.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Wu H., Yang J., Ma H.W., Wang M.W. // *Integrated Ferroelectrics.*, 2013, v. 146, №1, p. 144.
- [2] Yazdani A., Rezaie H.R., Ghassai H., Mahmoudian M. // *J. Ceram. Process. Res.*, 2013, v. 14, №1, p. 12.
- [3] Lin K., Chang J., Liu X., Ning C. // *Int J Appl Ceramic Tech.*, 2010, v. 7, №2, p. 178.
- [4] Wu J., Zhu Y.-J., Cheng G.-F., Huang Y.-H. // *Mater. Res. Bull.*, 2010, v. 45, №4, p. 509.
- [5] Yazdani A., Rezaie H.R., Ghassai H. // *J. Ceram. Process. Res.*, 2010, v. 11, №3, p. 348.
- [6] Григорян К.Г., Арутюнян Г.А., Багинова Л.Г., Григорян Г.О. // *Химическая технология*, 2008, т. 9, №3, с. 101 [Grigoryan K.G., Arutunyan G.A., Baginova L.G., Grigoryan G.O. // *Theor. Found. Chem. Eng.*, 2008, v. 42, №5, p. 583].
- [7] Lin K., Chang J., Lu J. // *Mater. Lett.*, 2006, v. 60, №24, p. 3007.
- [8] Matekonis G., Štaučičinas R., Vaičiukynienė D. // *Materials science = Medžiagotyra*, 2010, v. 16, №3, p. 242.
- [9] Зулумян Н.О., Исаакян А.Р., Оганесян З.Г. // *ЖПХ*, 2007, т. 80, №6, с. 1045. Zulutyun N.O., Isaakyan A.R., Oganesyun Z.G. // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2007, v. 80, № 6, p. 1020.
- [10] Пат. РФ 2407704 С2 (опубл. 2010). Способ комплексной обработки серпентинитов.
- [11] Бегларян А.А., Зулумян Н.О., Исаакян А.Р., Габриелян А.А., Терзян А.М. // *ЖПХ*, 2015, т. 88, №6, с. 841 [Beglaryan H.A., Zulutyun N.H., Isahakyan A.R., Gabrielyan A.A., Terzyan A.M. // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2015, v 88, № 6, p 908].
- [12] Deer W., Howie R., Zussman J. *Rock-forming minerals. Sheet Silicates*, v. 3, Longman, London, 1962, 1 ed.
- [13] Menéndez E., Vega L., Andrade C. // *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2012, v. 110, №1, p. 203.
- [14] Zelić J., Rušić D., Krstulović R. // *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2002, v. 67, №3, p. 613.
- [15] Tolliday J. // *Nature*, 1958, v. 182, №4641, p. 1012.

**ՆԱՅԱՍԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 71, №1-2, 2018 Chemical Journal of Armenia

УДК 615.03; 548.03; 544.171

**ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРЫ
ЙОД-ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ**

А. В. ГИНОСЯН^а, Г. Г. БАДАЛЯН^б и В. Р. АРУТЮНЯН^а

^аИнститут общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0051, ул. Аргутяна, 2 пер., дом 10

Тел.: (+374 10 230621), E-mail: avginosyan@gmail.com

^бЕреванский государственный университет

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

Тел.: (+374 77 288515), E-mail: hbadal@ysu.am

Поступило 8 IX 2017

Результаты сравнительного исследования образцов порошка, содержащегося в препарате «йод-декстрин» капсулы, и механической смеси компонентов исследуемого порошка с использованием рентгенофазового анализа и поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) показали значительные отличия в сравниваемых образцах. Нами приведены результаты рентгенофазового анализа и ПОМ препарата «йод-декстрин» для выявления оптимального состава и концентрации отдельных компонентов. Проведено сравнение с данными, имеющимися в литературе, чтобы подтвердить структуру и соотношение компонентов для синтеза более стабильных и биодоступных препаратов йод-декстриновых комплексов.

Рис. 4, дифрактограмм 6, библиографических ссылок 23.

В настоящее время установлено, что йод-полимерные комплексы состоят из элементарного или ионизированного йода, связанного с полимерными носителями (например, поливинил-2-пирролидина, декстрина и т.п.), которые повышают растворимость и являются резервуаром для йода, также помогая уменьшить токсичность йодсодержащих препаратов [1, 10, 22, 23]. Большой интерес вызывает комплекс йода с полисахаридами. Полисахаридный комплекс йода с α -декстрином известен давно под названием «синий йод». Декстрин-полисахарид – модифицированный крахмал, получаемый путем термической обработки кукурузного или картофельного крахмала, в ротовой полости человека образуется

под действием альфа-амилаз при пережевывании пищи. Зарегистрирован в качестве пищевой добавки E1400.

Молекулярная масса M α -декстрина $(C_6H_{10}O_5)_n$, $-(1 \rightarrow 4)$ или $-(1 \rightarrow 6)$, равна $n \times 162.141$ г/моль, где $n \geq 47$. Продукты начальных стадий гидролиза крахмала (степень полимеризации $n \geq 47$) с йодом становятся сине-голубыми. Дальше окраска меняется: при $n = 39-46$ – сине-фиолетовый, при $n = 30-38$ – красно-фиолетовый, при $n = 25-29$ – красный, при $n = 21-24$ – коричневый. При $n \leq 20$ окрашенный комплекс не образуется [1, 2, 3, 23].

Применяемые в настоящее время йод-полимерные системы – это сложные многокомпонентные смеси, содержащие альфа-декстрин, связанный с молекулами йода, йодид анионами, катионами и анионами, находящимися в динамическом равновесии, которое изменяется в зависимости от pH, концентрации компонентов и температуры [1, 10]. Именно поэтому изучение физико-химических параметров структуры йод-полимерных комплексов вызывает большой интерес для выяснения их стабильности, описания структурных характеристик комплексов, что поможет найти оптимальный состав и концентрацию компонентов. Известно, что наиболее информативными методами исследования йод-полимерных комплексов являются рентгенофазовый анализ и ПОМ [4-9].

До настоящего времени исследований подобного рода для препаратов, содержащих йод, практически не проводилось. Единственным препаратом является «Ренессанс», представляющий собой комплекс йода с низкомолекулярным крахмалом, который был исследован вышеуказанными методами [10].

Таким образом, до настоящего времени вопросы о структуре и фазовом составе исследуемых йод-полимерных комплексов неясны, и, следовательно, вызывает повышенный интерес изучение комплексов йод-декстрина с использованием современного оборудования указанными выше методами.

Целью настоящей работы явилось исследование физико-химических параметров – стабильность, структура и текстура препарата «Йод-декстрин» в капсулах с механической смесью компонентов, входящих в препарат. Полученные результаты сравнены с препаратом «Ренессанс», содержащим крахмал и соединения йода, и «Йодорал». Последний содержит соединения йода и не содержит углеводного полимера.

Экспериментальная часть

Изучена система йод–декстрин в капсулах ($n \geq 47$) методами рентгенофазового анализа и ПОМ [8, 11, 12].

Исследуемые образцы. Порошок йод-декстрина в капсулах: содержимое 10 капсул йод-декстрина объединяли и усредняли. Порошок, по-

лученный растиранием 10 таблеток препарата «Йодорал». Смесь исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», полученная смешиванием в кварцовой ступке в течение 15 мин: калия йодид, лития хлорид, поливиниловый спирт, декстрин ($n \geq 47$) и натрия хлорид в количествах, соответствующих содержанию одной капсулы. С помощью ПОМ изучались образцы диспергированного порошка и их растворы. Растворы готовились смешением 20 мл деионизированной, свободной от йода воды, с содержимым одной капсулы йод-декстрина (485 мг) или одной таблетки йодорала (340 мг). Для сравнения также готовились растворы в том же весовом соотношении исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», полученных вышеуказанным методом.

Метод рентгенофазового анализа. Рентгенофазовый анализ проводили на дифрактометре «URD 63» с Cu K α -излучением (Carl Zeiss, Zeiss AG, Германия). Идентификация линий дифракционной картины была выполнена в соответствии с JCPDS-ICDD 2004.

Метод поляризационной оптической микроскопии. В работе использовался поляризационный микроскоп «MEIJI», Япония. Увеличение изображения (x800 вариант масштабирования) использовали для изучения образца порошка, механической смеси и компонентов по отдельности для сравнения размеров частиц, типов кристаллов и поляризации.

Для построения гистограмм использовались результаты ПОМ, обработанные программой National instrument NI Vision Assistant, версия 2011 г.

Результаты. Результаты сравнительного исследования образцов йод-декстрин порошка и смеси исходных компонентов, содержащихся в капсулах препарата «Йод-декстрин», с использованием рентгеновской дифракции и ПОМ, показали значительные отличия в сравниваемых образцах.

На рис. 1 (увеличение изображения в x800) и дифрактограмме 1 приведены результаты рентгенофазового и ПОМ анализа содержимого капсул йод-декстрина. Как видно из рис. 1а, б, в, образец состоит из отдельных сложных кристаллов с невысокой степенью кристалличности. Аналогичная картина отмечается и при проведении рентгенофазового анализа (дифрактограмма 1), где даже основные пики структурных единиц плохо проявляются. Анализ рентгенограмм позволяет заключить, что препарат «Йод-декстрин» представляет собой сложную структуру, что выражается появлением дифракционных пиков на углах $2\theta = 18^\circ$ и $2\theta = 40^\circ$, которые получаются от межлокальных расстояний 27.9 и 4.2 Å, соответственно. Последнее, вероятно, результат образования комплекса полимерных фрагментов из-за межмолекулярных электростатических связей. Как видно из рис. 1, структура представляет гомогенную аморфную матрицу с неравномерно распределенными в

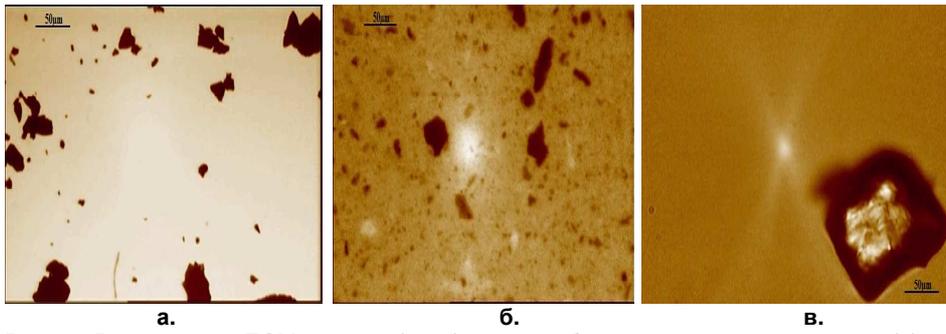


Рис. 1. Результаты ПОМ снимка (x800) сухого образца йод-декстрин капсул (а) , и содержимого одной капсулы препарата в водном растворе (б), где в отдельных регионах видна кристаллическая фаза с аморфной оболочкой (в).

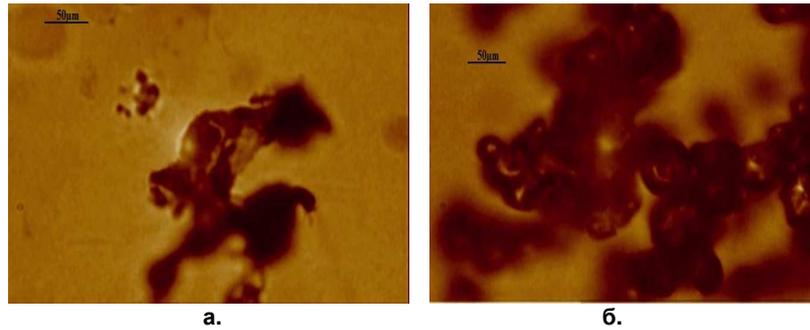


Рис. 2. Результаты ПОМ снимка (x800) смеси компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина (а) и смеси компонентов содержимого одной капсулы в водном растворе (б).

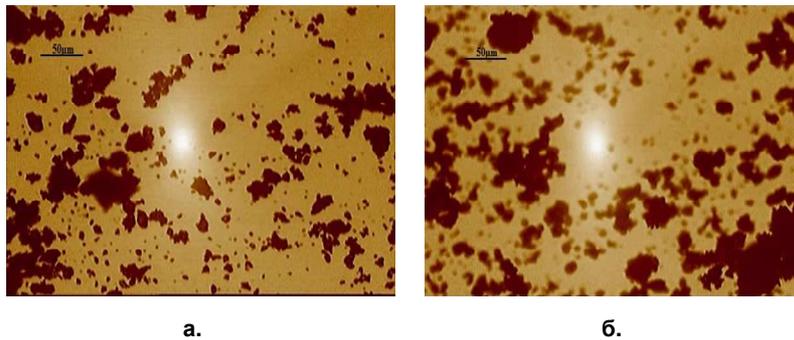


Рис. 3. Результаты ПОМ снимка (x800) порошка (а) и водного раствора (б) таблеток препарата «Йодорал».

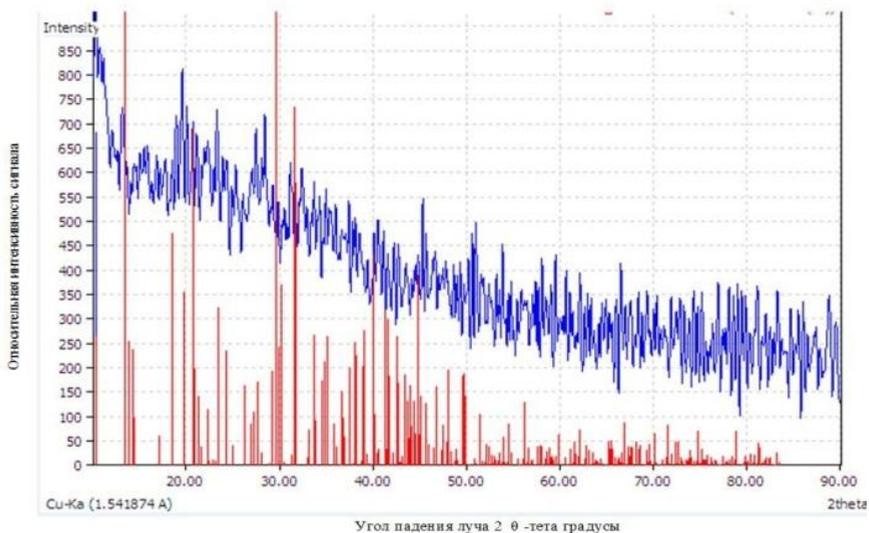
объеме кристаллами. С учетом того, что капсулы йод-декстрина принимаются внутрь, и, следовательно, после разрушения оболочки содержимое капсул растворяется в водной среде, было принято решение провести рентгенофазовый анализ исследуемых образцов также и в водной среде в виде пасты.

Кристалличность была определена с ПОМ. Из рис. 1 и 2 видно, что степень кристалличности механической смеси компонентов меньше, чем содержимого капсул. Система йод-декстрина в водном растворе более гидратирована и степень ее кристалличности ниже, чем для сухого порошка. На рис. 1 направленность объекта указывает на наличие кристалличности структуры, где в отдельных регионах видна кристаллическая фаза с аморфной оболочкой (рис. 1в).

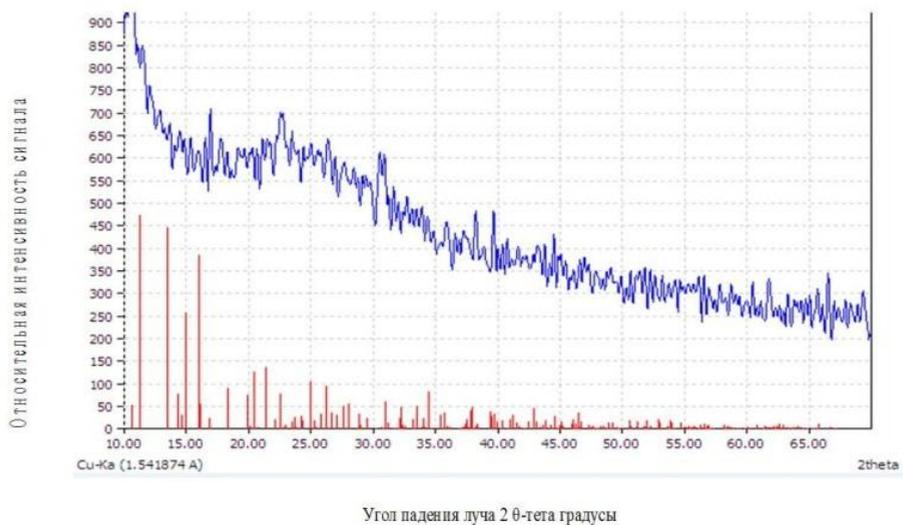
Несомненный интерес представляло также сравнение полученных результатов с данными рентгенофазового анализа известного препарата «Ренессанс» (дифрактограмма 4) [10]. Сравнение рентгенограмм йод-декстрина капсулы с данными рентгенофазового анализа с вышеуказанным препаратом, практически идентичного по структуре с йод-декстрином, показывает наличие схожих пиков и структурных единиц (дифрактограммы 1, 3 и 4). Отличие дифрактограмм заключается в смещении максимума при $2\theta = 20^\circ$ вместо $2\theta = 18^\circ$, наблюдаемого при анализе препарата «Ренессанс» [10].

Из дифрактограмм видно, что межплоскостное расстояние больше в йод-декстрине, чем в препарате «Ренессанс», что свидетельствует о более высокой устойчивости комплекса йод-крахмал препарата «Ренессанс», чем йод-декстрина. Меньшая стабильность комплекса йод-декстрина в исследуемом препарате, вероятно, может способствовать его более быстрому переносу через биологические мембраны, что в свою очередь может привести к повышению биодоступности йода при пероральном применении препарата.

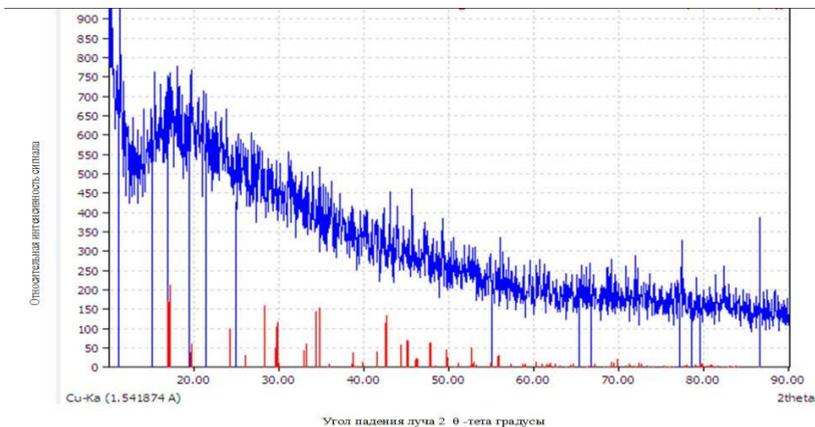
Интересным представляется исследование таблеток йодорала, которые в настоящее время широко используются для диагностики йододефицита [13, 14]. В связи с этим были проведены сравнительные физико-химические исследования таблеток йодорала и капсул йод-декстрина. Выше приведены результаты исследования таблеток йодорала, проведенного с использованием рентгеновской дифракции и ПОМ в аналогичных условиях, примененных при анализе йод-декстрина (дифрактограммы 5 и 6, рис. 1, 3, 4а, б, д, е).



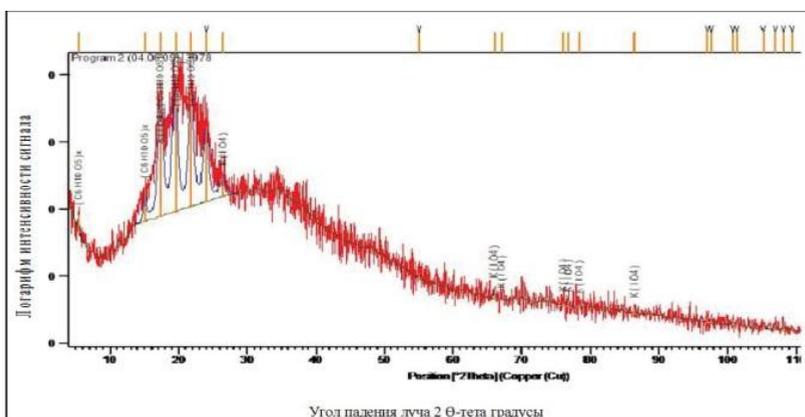
Дифрактограмма 1. Результаты рентгенофазового изучения содержимого капсул йод-декстрина с отметкой структурных единиц.



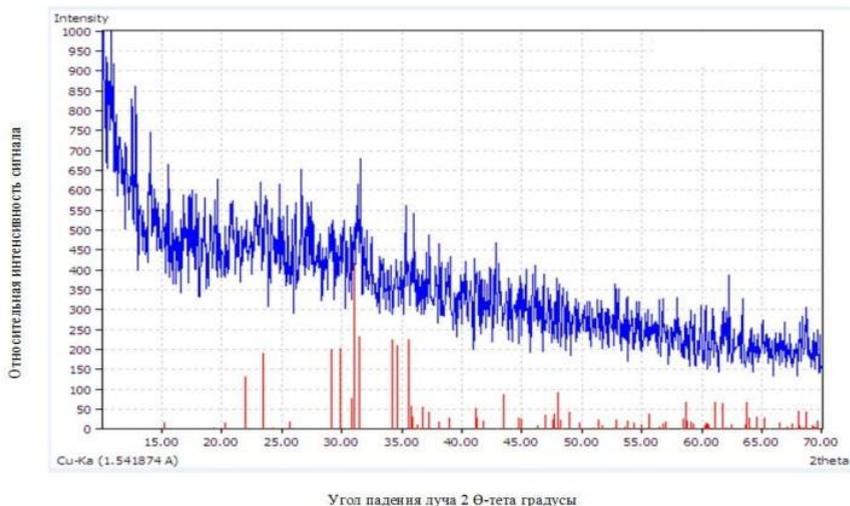
Дифрактограмма 2. Результаты рентгенофазового изучения смеси компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина.



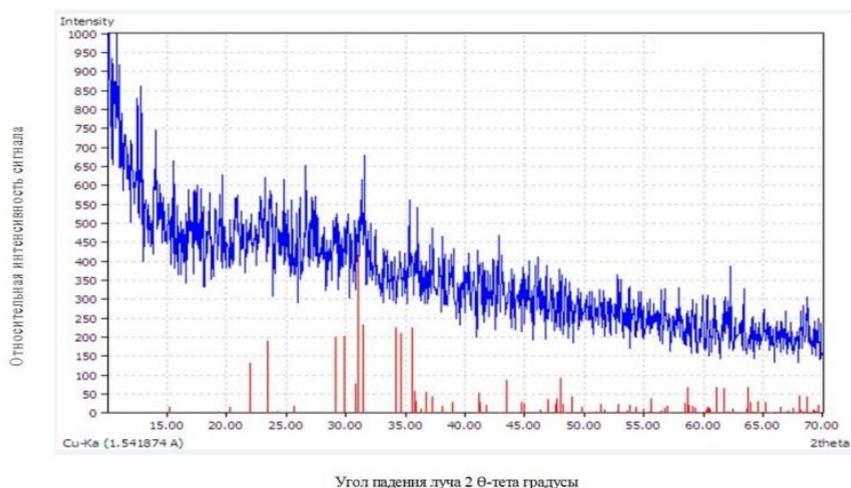
Дифрактограмма 3. Результаты рентгенофазового изучения смеси йода и декстрина с отметкой структурных единиц.



Дифрактограмма 4. Результаты рентгенофазового изучения препарата «Ренессанс» [10].



Дифрактограмма 5. Результаты рентгенофазового изучения порошка препарата «Йодорал» с отметкой структурных единиц.



Дифрактограмма 6. Результаты рентгенофазового изучения порошка препарата «Йодорал» в пасте с отметкой структурных единиц.

Ярко выраженный максимум в гистограммах обусловлен степенью измельченности йода и калия йодида, точнее, гранулометрическим составом изучаемого образца. Полуширина гистограммы механической смеси шире (рис. 4в, г), чем содержимого капсулы (рис. 4а, б).

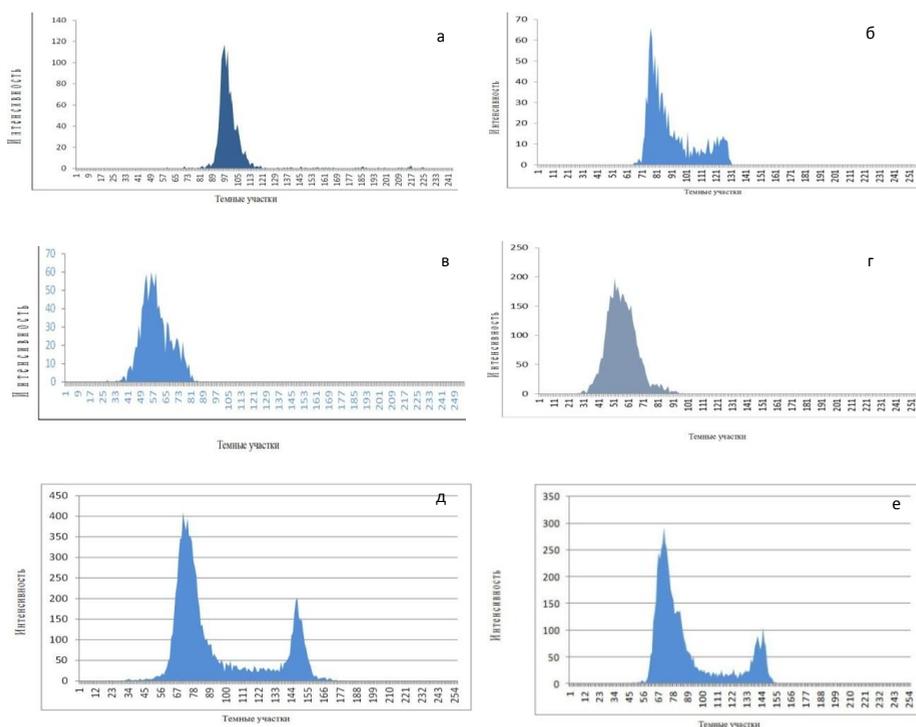


Рис. 4. Гистограмма а) сухого порошка препарата «Йод-декстрина», б) водного раствора порошка йод-декстрина, в) смеси компонентов порошка йод-декстрина, г) водного раствора смеси компонентов йод-декстрина, д) порошка из таблеток йодорала, е) водного раствора йодорала.

Как видно из дифрактограмм 5 и 6, гистограмм и микрофотометрии (рис. 3 и 4) ПОМ, в препарате «Йодорал» существуют два компонента (калий йодид и йод) с разной степенью кристалличности. В водном растворе появляется четкая аморфная фаза, что свидетельствует о значительном уменьшении степени кристалличности порошка (дифрактограммы 5, 6, рис. 4). В отличие от йодорала порошок йод-декстрина в водном растворе представляется значительно более аморфной структурой, что делает перенос молекулы йода через биологические мембраны более простым [15-18].

Следовательно, можно использовать йод-декстрин не только внутривенно, но и в виде капсул. Последнее косвенно указывает на то, что капсулы йод-декстрина можно использовать как диагностический препарат. Сухой порошок йод-декстрина более стабилен, чем его водный раствор.

Таким образом, обобщая результаты рентгенфазового анализа и ПОМ, можно заключить, что при механическом смешивании компонентов, содержащихся в порошке йод-декстрина, практически не происходит комплексообразования, характерного для препарата «Йод-декстрин». В образцах порошка йод-декстрина наблюдается аморфная фаза, что приводит к более быстрому и полному всасыванию препарата в системный кровоток и проникновению йода в ткани. Это было показано ранее при изучении его фармакокинетики [15-18]. В результате этого при применении йод-декстрина в капсулах, благодаря наличию аморфной фазы, перенос йодид аниона через клеточные мембраны происходит, скорее всего, по механизму пассивного транспорта йода, путем опосредованной диффузии, в отличие от кристаллического йода, который, как известно, переносится через биологические мембраны активным транспортом [19-22]. С использованием полученных результатов можно выявить оптимальное соотношение йода и декстрина с помощью гистограмм, полученных методом ПОМ. Порошок йод-декстрина по своей кристаллической структуре резко отличается от таблеток йодорала.

В заключение отметим следующее. Полученные результаты говорят о том, что при механическом смешивании всех компонентов, входящих в состав исследованного препарата, не наблюдается образования комплекса, в отличие от препарата «Йод-декстрин». В водных растворах порошка йод-декстрина комплексная энергия ниже по сравнению с сухими образцами (межмолекулярные расстояния больше), вследствие чего образуется аморфная фаза. Наличие в препарате аморфной фазы, характерной для комплекса йод-декстрин, способствует более быстрому и полному всасыванию йода в системный кровоток и его проникновению в биологические ткани организма.

**ՅՈՂ-ՊՈԼԻՄԵՐԱՅԻՆ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ՖԻԶԻԿԱՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՆԱՏԿԱՆԻՇՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ**

Ա. Վ. ԳԻՆՈՍՅԱՆ, Ն. Գ. ԲԱԴԱԼՅԱՆ և Վ. Ռ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ռենտգենֆազային անալիզի և բևեռացված օպտիկական մանրադիտակի օգնությամբ ուսումնասիրվել է համեմատվել է յոդ-դեքստրին դեղապատիճների պատրաստուկի պարունակությունը երանյութերի մեխանիկական խառնուրդի, ինչպես նաև առկա համանման պրեպարատների հետ: Ցույց է տրվել, որ առկա են ակնհայտ տարբերություններ: Իրականացվել է ստացված տվյալների համեմատություն գրականական տվյալների հետ, որի արդյունքում հաստատվել են առավել կայուն և կենսահամարժեք պրեպարատի ստացման համար անհրաժեշտ բաղադրիչների կառուցվածքը և օպտիմալ հարաբերակցությունը:

**STUDY OF THE IODINE-POLYMER COMPLEX
STRUCTURE PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS**

A. V. GINOSYAN^a, H. G. BADALYAN^b and V. R. HARUTYUNYAN^a

^a M.G.Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry NAS RA
10, d.2, Argutyan Str., Yerevan, 0051, Armenia
Phone (+374 10 230621), E-mail:avginosyan@gmail.com
^b Yerevan State University
Phone (+374 77 288515), E-mail: hbadal@ysu.com

The results of a comparative study of the content of iodine-dextrin capsule medicine and mixture of the components raw materials using X-ray diffraction and polarized optical microscopy showed significant differences in the compared samples. This study presents the results of X-ray spectral analysis and microscopy of the iodine-dextrin complex, to reveal the optimal composition and concentration of individual components. In addition, a comparison is made with the information available in the literature to confirm the structure and the ratio of components for the synthesis of more stable and bioavailable forms of iodine-dextrin complexes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Davtyan T.K., Mkhitarian L.M., Gabrielyan E.S. // Current Pharmaceutical Design, 2009, v. 15, p. 1172.
- [2] Peter J. Stung, Victor V. Zhdankin // Chemicals Reviews, 1996, v. 96, No 3, p.1123.
- [3] Marjorie A. Swanson // J. Biol. Chem., 1948, v.172, p.825.
- [4] Noltemeyer M., Saenger W. // Journal of the American Chemical Society / 102:8. 1980
- [5] Katrin Gessler, Isabel Usón, Takeshi Takaha, Norbert Krauss, Steven M. Smith, Shigetaka Okada, George M. Sheldrick, Wolfram // Proc Natl Acad Sci USA, 1999, Apr. 13, 96(8), p.4246.
- [6] Nimz O., Gefler K., Uso'n I., Laettig S., Welfle H., Sheldrick G.M., Saenger W. // Elsevier, 2003, v. 338, p.977.
- [7] Noltemeyer M., Saenger B. // Nature Publishing Group, 1976, v. 259.
- [8] Badalyan H.G., Grigoryan P.A., Mnasyanc M.Kh., Sedrakyan M.Kh. // Works "Physics", 2007, p. 36.

- [9] *Badalyan H.G., Stepanyan M.A., Ghazaryan Kh.M.* / Материалы Международной конференции "X-ray Scattering", Meghri, Armenia, 2010, p. 220.
- [10] *Каримсаков М., Изатуллаев Е., Вентури С., Рысулы М., Махатов Б.М., Ажибекова Р.Ж., Фатеева А.А.* Органический йод: новые горизонты применения в медицине, 2014, ТОО «Типография Форма Плюс».
- [11] <https://en.wikipedia.org/wiki/X-ray>
- [12] https://en.wikipedia.org/wiki/Optical_microscope
- [13] Iodoral® & Iodoral® IOD-50, <http://www.optimox.com/iodoral>. 2015
- [14] *Оганесян А.С., Абраамян А.Г.* / Материалы IV Международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине». Ереван-Агверан, 22-24 сентября. 2009, с.209.
- [15] *Оганесян А.С.* // Вестник МАНЭБ, 2007, т. 12, № 4(2), с.53.
- [16] *Абраамян А.Г., Оганесян А.С.* // Лекарства и медицина, 2009, № 3, с.60.
- [17] *Ginosyan A.V., Novhannisyanyan A.S.* // Pharma Journal, 2016, №12, pg.3.
- [18] *Гиносян А.В., Оганесян А.С.* / Сборник статей научно-информационного центра «Знание». Материалы XII Международной заочной научно-практической конференции «Развитие науки в XXI веке», г. Харьков, 2016, ч.1, с.71.
- [19] *Guy E., Abraham M.D.* // ОПТИМОХ, 2014. <http://www.optimox.com/iodine-study-6>
- [20] *Begaliyev S.S., Abdullabekova R.M.* // Medicines from Iodine polymers, Astana, 2014.
- [21] *Xiong Wei Du, Hong Jie An, Zhong Dong Liu, Hong Shun Yang, Li Juan Wei.* //Wiley Periodicals, Inc., 2014, v. 36, p.394.
- [22] Iodine, <https://en.wikipedia.org/wiki/Iodine>
- [23] Dextrin, <https://en.wikipedia.org/wiki/Dextrin>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ ТОРФА ПО Sr, Zn и Fe

С. А. ГЕВОРГЯН, С. С. АЙРАПЕТЯН и Д. А. МАРТИРОСЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: memofsla@mail.ru

Поступило 25 XII 2017

Методом ICP-MS исследованы процессы сорбции в статическом режиме нескольких металлов на образце торфа, взятого из бассейна оз. Севан (вблизи г. Варденис Гегаркуникского марза РА), и оценена сорбционная емкость торфа. Были исследованы сорбционные свойства природного торфа в сыром виде. Исследования проводились на основе модельного раствора, содержащего ионы металлов Sr, Fe и Zn.

Рис. 3, библиографических ссылок 15.

Ионы тяжелых металлов часто могут обнаруживаться в промышленных сточных водах, и их сброс в окружающую среду является серьезной угрозой из-за их высокой токсичности. Высокое содержание тяжелых металлов и радионуклидов в кислых стоках оказывает негативное влияние на биоразнообразие водной системы. Следы этих элементов могут проявляться различными способами от молекулярного состояния до коллоидных размеров и частиц микронного размера [1].

В настоящее время существуют различные (механические, физико-химические, химические и биологические) методы удаления загрязняющих металлов в водных системах. Среди физико-химических методов наиболее эффективна адсорбция. В последние годы для очистки воды большое внимание уделяется природным сорбентам или сорбентам, полученным на их основе. Адсорбенты на основе торфа могут быть использованы для решения широкого круга задач [2].

Торф является недорогим, доступным сорбентом для извлечения широкого круга загрязняющих веществ. Он может быть использован как самостоятельно, так и в качестве компонента в комбинированных сорбентах и сложных композитных материалах [3-5]. Торф является

природной биологически активной средой, и эта активность очень важна для использования в качестве сорбента. Любой тип обработки может влиять на биологическую активность и содержание влаги. Фильтрация торфом, как известно, обеспечивает высокий уровень очистки сточных вод [6].

Благодаря содержанию органических соединений, имеющих полярные функциональные группы, таких, как спирты, альдегиды, карбоновые кислоты, кетоны и др., торф имеет высокую емкость комплексообразования [7,8]. За последние три десятилетия различные виды торфа были использованы для получения экономически эффективных адсорбентов для обработки муниципальных и промышленных сточных вод [9-11]. Использование сорбентов на основе отходов и природных материалов является очень актуальной проблемой и вызывает большой интерес, потому что ресурсосбережение и охрана окружающей среды являются приоритетными направлениями, а использование отходов в промышленных масштабах становится экономически целесообразным [12-14].

Целью настоящей работы является изучение сорбционных свойств и оценка сорбционной емкости природного торфа в статическом режиме в отношении Sr, Zn и Fe.

Экспериментальная часть

Методы эксперимента. Для стандартизации испытуемого образца торфа его высушивали при температуре 105°C, потом измельчали и просеивали ситой 1 мм.

Процессы сорбции были проведены в статическом режиме на Jar-Test флокуляторе (Jar-Test flocculator 2000, Kemira, Finland). При постоянном перемешивании суспендируют по 5 г порошка торфа в 800 мл модельном растворе.

Приготовление модельного раствора. Модельный раствор вышеуказанных металлов был приготовлен растворением солей соответствующих металлов в дистиллированной воде. Содержание металлов в испытуемом модельном растворе составило Fe – 83 мг/л, Zn – 11 мкг/л, Sr – 570 мкг/л. Анализы были проведены методом ICP-MS на приборе "Agilent 8800 Triple Quadrupole ICP-MS" фирмы Agilent, США.

Обсуждение результатов

Определение сорбционной емкости сорбентов в зависимости от продолжительности сорбции часто не практикуется. Наиболее часто используются модели Ленгмюра и Фрейндлиха, где экспериментальные данные по сорбции получают, используя множество навесок сорбентов, что, в свою очередь, усложняет и делает нерентабельным проведение экспериментов для определения сорбционной емкости сорбентов. Экс-

периментальные данные, полученные в статическом режиме на одной навеске торфа, в этой работе интерпретируются согласно методике, описанной в [15].

Сорбция была оценена отношением C/C_0 , где C_0 – содержание металла в исходном растворе, а C – содержание металла в образцах воды, взятых после обработки раствора сорбентом через конкретные промежутки времени. Исходя из кривых $t - C/C_0$, согласно методике определения сорбционной емкости, описанной в [15], определена динамика насыщения торфа отдельными металлами. Функция $t-C/C_0$ не дает четкого представления о сорбционной емкости сорбента, и поэтому переход от функции $t-C/C_0$ к функции $t-q$ становится определяющим для выяснения процессов насыщения сорбента сорбатом, что очень важно для проектирования сорбционных процессов.

На рис. 1 представлены зависимости сорбции стронция от продолжительности проведения процесса сорбции (а) и кривой насыщения образца торфа стронцием (б) в статическом режиме. Из рис. 1а следует, что сорбция стронция на торфе происходит умеренно, и степень извлечения его из модельного раствора после 180 мин выдержки торфа составляет лишь 60%. Таким образом, 5 г торф насыщается стронцием в 800 мл модельном растворе, и его остаточная концентрация по стронцию составляет 40% (238 мг/л) (см. приготовление модельного раствора).

Для построения кривой насыщения торфа стронцием согласно методике, описанной в [15], на основе экспериментальных данных и уравнения кривой зависимости сорбции стронция от продолжительности выдержки торфяной суспензии (рис. 1а) строится кривая динамики насыщения торфа стронцием (рис. 1 б).

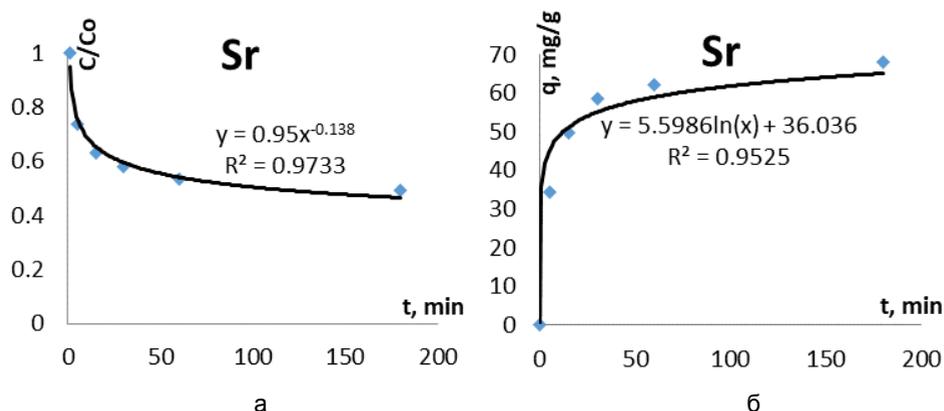


Рис. 1. Зависимость сорбции стронция из модельного раствора от продолжительности выдержки торфяной суспензии (а). Динамика насыщения торфа стронцием (б).

Из рис. 1б следует, что сорбционная емкость торфа по стронцию составляет около 65-70 мг/г. Необходимо отметить, что кривая зависимости $t-C/C_0$ дает ценную и наглядную информацию о том, насколько данный сорбент извлекает стронций из модельного раствора, что важно

с точки зрения выбора конкретного количества и типа сорбента при проектировании системы для практически полного извлечения данного металла из водного раствора.

На рис. 2 представлены зависимости сорбции цинка от продолжительности проведения процесса сорбции (а) и кривая насыщения образца торфа цинком (б) в статическом режиме. Из рис. 2а следует, что сорбция цинка на торфе происходит сравнительно более стремительно, чем у стронция, и степень извлечения его из модельного раствора после 180 мин выдержки торфа в модельном растворе составляет около 80%, что можно объяснить разницей исходных содержаний этих металлов в исходном маточном растворе. Остаточное содержание стронция после сорбции составляет 570 мг/л, а содержание цинка – всего лишь 11 мг/л, т.е. более чем в 50 раз меньше, однако полное извлечение цинка не происходит. Из рис. 2б следует, что сорбционная емкость торфа по цинку составляет 14 мг/г, что в 5 раз меньше, чем у стронция. При сравнении с сорбцией стронция селективность торфа по отношению к цинку намного меньше.

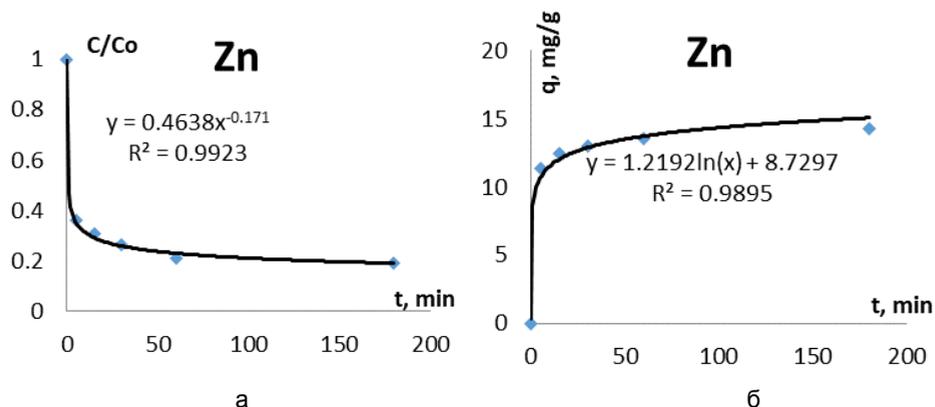


Рис. 2. Зависимость сорбции цинка из модельного раствора от продолжительности выдержки торфяной суспензии (а). Динамика насыщения торфа цинком (б).

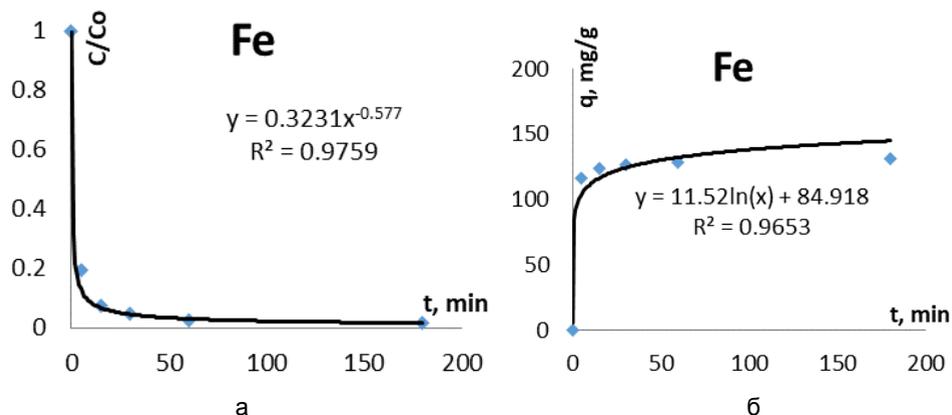


Рис. 3. Зависимость сорбции железа из модельного раствора от продолжительности выдержки торфяной суспензии (а). Динамика насыщения торфа железом (б).

В случае железа наблюдается практически полное извлечение из модельного раствора. Из рис. 3 следует, что сорбция железа торфом происходит довольно эффективно, и степень извлечения его доходит до 94% уже после экспозиции 5 мин. При этом значение $C/C_0 = 0.06$, что свидетельствует о том, что торф может стать эффективным средством для удаления железа из водных систем. После 180 мин экстракции C/C_0 снижается до 0, что означает, что извлечение железа торфом доходит до 99%. Причем, по сравнению с цинком, исходная концентрация составляет 83 мг/л, что в 7.5 раза повышает содержание цинка в модельном растворе. Причем динамика насыщения (рис. 3б) указывает на то, что сорбционная емкость по железу составляет около 120 мг/г.

Таким образом, торф можно с большой эффективностью использовать для удаления из воды таких металлов, какими являются Sr, Fe и Zn. Наибольшую селективность торф показывает по железу (с 99% извлечением).

ՏՈՐՓԻ ԸՍՏ Sr, Fe ԵՎ Zn ՍՈՐԲՅԻՈՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ

Ս. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ս. Ս. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ և Դ. Ա. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ

ICP-MS եղանակով ուսումնասիրվել են ստատիկ ռեժիմում մի քանի մետաղների սորբցիոն գործընթացները տորֆի նմուշի վրա: Տորֆը վերցրվել է ՀՀ Գեղարքունիքի մարզի Սևանա լճի ավազանի Վարդենիսի Հանքավայրից: Տորֆի սորբցիոն հատկություններն ուսումնասիրվել են առանց դրա քիմիական ձևափոխությունների: Իրականացվել է փորձարարական տվյալների հիման վրա տորֆի Sr, Fe և Zn սորբցիոն ունակությունների գնահատում: Ցույց է տրվել տորֆի այս կամ այն մետաղով հագեցման դինամիկան, ինչը կարևոր է տարբեր սորբցիոն գործընթացների նախագծման համար: Ուսումնասիրություններն իրականացվել են մոդելային լուծույթի հիման վրա:

DETERMINATION OF SORPTION CAPACITY OF PEAT BY Sr, Zn and Fe

S. A. GEVORGYAN, S. S. HAYRAPETYAN and D. H. MARTIROSYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: memofsla@mail.ru

By ICP-MS method has been studied sorption processes of several heavy metals on peat samples taken from basin of lake Sevan (near Vardenis Gegharkunik region of Armenia). The peat samples were taken from different location from 1m depth. The sorption processes have been done in the static mode. The peat samples were used without any modification, i.e. it was studied the sorption properties of natural raw peat. Based on experimental data was performed determination of sorption capacity of peat by Sr, Zn and Fe. The dynamics were carried out on the basis of a model solution.

Thus, peat can be very effective sorption medium for removal of heavy metals from water. Most of them is absorbed in the first minutes of exposure peat with an aqueous solution. Sorption was estimated by the ratio C/C_0 , where C_0 is the metal content in the

initial solution, and C is the metal content in the water samples taken after treatment with the sorbent at specific time intervals. Peat can be used with great efficiency to remove metals such as Sr, Fe and Zn from water. When compared with sorption of strontium, the selectivity of peat in relation to zinc is much less but complete recovery of zinc does not occur. Peat shows the greatest selectivity for iron (with 99% recovery).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *McLaughlin R.A., Bartholomeew N.* // Soil Science Society of America Journal, 2007, v. 71, p. 537.
- [2] *Novoselova L.Yu., Sirotkina E.E.* // Solid fuel chemistry, 2008, v.42, p.251.
- [3] *Bailey S.E., Olin T.J., Bricka R.M., Dean D.* // Water Research, 1999, v. 33, p. 2469.
- [4] *Brown P.A., Gill S.A., Allen S.J.* // Water Research, 2000. v. 34, p. 3907.
- [5] *Eger P., Paulson E., Green. D.* 2008. The use of peat pellets to remove copper and cobalt from mine drainage. Proc. 25th Annual Meeting ASMR, Richmond, VA, June 14-19, 2008.
- [6] US 6,036,851, 2000.
- [7] *Cochrane E.L., Lu S., Gibbs S.W., Villaescusa I.* // J. Haz. Mat., B // 2006, v. 137, p.198.
- [8] *Al-Faqih L., Johnson P.D., Allen S.J.* // Bioresource Technol. ,2008, v. 99, p.1394.
- [9] *Fernandes A.N., Almeida C.A.P., Menezes C.T.B., Debacher N.A., Sierra M.M.D.* //J. Haz. Mat., 2007, v. 144, p.412.
- [10] *Kalmykova Y., Stromvall A.M., Steenari B.M.* // J. Haz. Mat., 2008, v. 152, p. 885.
- [11] *Sen Gupta B., Curran M., Hasan S., Ghosh T.K.* // J. Environ. Management, 2009, v. 90, p. 954.
- [12] *Morais L.C., Freitas O.M., Gonçalves E.P.* // Water Res., 1999, v. 33, p. 979.
- [13] *Ramirez Zamora R.M., Schouwenaars R., Duran Moreno A., Buitron G.* // Water Sci. Technol., 2000, v. 42, p. 119.
- [14] *Hasany S.M., Ahmad, R., Chaudhary M.H.* // Radiochim. Acta, 2003, v. 91, p. 533.
- [15] *Hayrapetyan S.S., Hayrapetyan M.S.* // International Journal of Modern Engineering Research (IJMER), 2017, v. 7 (6), p. 48.

**ВЛИЯНИЕ pH НА Z-ПОТЕНЦИАЛ,
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТИЦ ПО РАЗМЕРАМ
И МУТНОСТЬ РАСТВОРА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТА ZETAG 9014**

Л. С. АЙРАПЕТЯН, С. С. АЙРАПЕТЯН и А. А. МИКАЕЛЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1
E-mail: hayrapetyanlusine@mail.ru

Поступило 25 XII 2017

Методами турбидиметрии и Z-потенциометрии оценены изменения Z-потенциал, распределение частиц по размерам (РЧР) и мутность 0.3 н раствора катионного полиэлектролита ZETAG 9014) в зависимости от изменения pH, в широком интервале. В качестве реагентов, с помощью которых были изменены значения pH, были использованы соляная, азотная, серная, фосфорная и уксусная кислоты и следующие основания – NaOH, KOH, NH₄OH и Ca(OH)₂. Для проведения экспериментов был использован флокулятор Jar tests. В качестве критерия для оценки РЧР внесена величина *K*, которая характеризует отношение стандартного отклонения среднего размера частиц к среднему размеру частиц.

Рис. 8, табл. 3, библиографические ссылки 13.

Загрязнители, присутствующие в водных источниках, могут быть в виде растворенных и коллоидных природных органических материалов, растворенных солей и взвешенных веществ, таких, как глины, кремнезем, микробные клетки и водоросли. Взвешенные твердые частицы являются важным компонентом всех природных вод. Частицы могут варьироваться от 10 мкм до субмикронных и коллоидных размеров [1-4].

Уровень типичных взвешенных твердых частиц в воде может варьироваться в пределах 2–200 мг/л, в отдельных случаях они могут превышать 50.000 мг/л. Поверхностный потенциал частиц является важным параметром при проведении процессов флокуляции. Органические покрытия имеют сильное влияние на количество необходимого коагулянта и скорость коагуляции [5].

Эффективность флокулирующего действия зависит от химической природы, состава, молекулярной массы и концентрации флокулянтов, а также параметров дисперсной фазы частиц (в первую очередь, поверхностных характеристик) и дисперсионной среды. Как правило, органический состав воды формируется при участии почвенного и торфяного гумуса, болотного питания рек, разложения планктона и почвенной растительности в водохранилищах и озерах. Заряд поверхности таких частиц определяется адсорбированными на их поверхности природными органическими материалами, а также концентрацией двухвалентных катионов в воде. Гуминовые вещества могут адсорбироваться на таких частицах с помощью катионов металлов [5-7].

Разделение мелкодисперсных частиц по способности к флокуляции является хорошо известным процессом и широко используется при очистке сточных вод, а также в рудно-перерабатывающей промышленности. Таким образом, разделение мелкодисперсных частиц из промышленной воды не является эффективным из-за малого размера частиц, а также влияния органических веществ, присутствующих в природной воде. Эта проблема очень сложна из-за участия множества факторов [9,10].

Основные области применения органических полиэлектролитов — подача и обработка питьевой воды, коагуляция и флокуляция, обезвоживание шламов очистных сооружений. Производственные процессы обработки питьевой воды, как правило, включают процессы осаждения и фильтрации. Шламы, полученные после различных процессов разделения, имеют очень высокое содержание воды и должны концентрироваться, чтобы минимизировать транспортные расходы.

Полиэлектролиты используются в качестве флокулянтов в процессах обработки воды. По сравнению с алюминиевыми коагулянтами использование полимерных флокулянтов имеет ряд преимуществ: более низкие требования к дозе флокулянта; меньший объем шлама; меньшее увеличение ионной нагрузки в очищенной воде; снижение уровня алюминия в очищенной воде; экономия в размере до 25-30% [11].

Полимеры, используемые в очистке воды, — в основном водорастворимые и синтетические по природе. Эти полимеры используются, в частности, для очистки сточных вод от примесей циркулирующей воды, для улучшения характеристик фильтрации и обезвоживания отложений [12].

Эффективность флокулирующего эффекта зависит от химической природы, состава, молекулярной массы и концентрации флокулянтов, а также от параметров частиц дисперсной фазы (в первую очередь, их поверхностных характеристик) и дисперсионной среды [8-9].

Целью настоящей работы является исследование изменения физико-химических параметров полиэлектролита ZETAG 9014 в зависимости от кислотности среды.

Экспериментальная часть

Определение Z-потенциала. Z-потенциал дисперсных материалов измеряли с помощью прибора "Zetasizer Nano ZS (Malvern UK)".

"Zetasizer Nano ZS" – высокоэффективный двухугловой анализатор размеров частиц и молекул. Он применяется для измерения размера, электрофоретической подвижности белков, Z-потенциала коллоидов и наночастиц, а также является анализатором Z-потенциала, использующим электрофоретическое рассеяние света для частиц, молекул и поверхностей, и анализатором молекулярной массы с использованием статического рассеяния света.

Турбидиметрические измерения проводились на приборе "Turbidimeter HI 98713 (HANNA)". Был использован полиэлектролит ZETAG 9014 (содержание сухих веществ 50 масс.%).

Для измерения мутности использовалась фотометрическая методика (стандарт ISO 7027), с единицей измерения мутности *FNU* (*formazine Nephelometric Unit*). Агентство защиты окружающей среды США и Всемирная организация здравоохранения используют для измерения мутности единицу *NTU* (по англ. *Nephelometric Turbidity Unit*). Большинство единиц теоретически легко пересчитывается одна в другую:

$$1 \text{ FTU} = 1 \text{ ЕМФ} = 1 \text{ ЕМ/литр} = 1 \text{ FTU} = 1 \text{ FNU} = 1 \text{ NTU}$$

Пересчёт в *мг/л* зависит от материала и сильно варьируется: от 1 *NTU* = 0.13 *мг/л* (кремнезем в виде диатомита) до 1 *мг/л* (каолин). Российский ГОСТ 3351-74 устанавливает соотношение 1 *ЕМ/литр* = 0.58 *мг/л* для каолина.

В настоящей работе в качестве единицы измерения используется *FTU*.

Обсуждение результатов

В табл. 1 представлены данные изменения РЧР и Z-потенциала в зависимости от изменения рН в кислой среде. Для изменения рН среды были использованы серная, соляная, азотная, фосфорная и уксусная кислоты.

Таблица 1

**Изменение РЧР и Z-потенциала в зависимости
от изменения рН в кислой среде**

Распределение размеров по интенсивности			Распределение Z-потенциала		
H₂SO₄					
Размер, d, нм	Стандартное отклонение, d, нм	Стандартное отклонение /Размер, К	рН	Средний, mV	Стандартное отклонение, mV
580.7 94.56	103.3 15.39	0.1780 0.1628	4.34	56.8	3.35
684.2 153.4	162 39.55	0.2368 0.2578	3.65	42	4.40
669.1 197.9	190.8 62.84	0.2852 0.3175	3.29	38.3	4.13
382.1 58.92	50.89 8.59	0.1332 0.1476	2.87	34.0	3.65
735.5 132.1	139.1 23.61	0.1891 0.1787	2.51	29.2	3.30
570.7 84.36	197.2 26.43	0.3455 0.3133	2.28	27.0	3.54
715.5 45.84	598.2 12.98	0.8361 0.2832	1.91	20.5	3.98
HCl					
273.8 37.30	36.01 4.25	0.1315 0.1139	4.06	124	4.09
728.8 94.34	87.58 11.67	0.1202 0.1237	3.94	64.5	5.23
603.5 30.49	97.40 13.82	0.1614 0.4533	2.75	28.3	9.19
920.3 290.5	305.4 87.27	0.3318 0.3004	2.18	37.4	4.17
584.8 86.35	215 20.23	0.3676 0.2434	1.57	48.8	4.27
HNO₃					
237.0 50.13	18.79 5.66	0.0793 0.1129	3.98	50.6	4.38
456.1 30.64	43.55 2.22	0.0955 0.0725	3.43	51.7	5.45
231.9 21.57	20.53 2.09	0.0885 0.0969	3.0	142	4.42
638.1 43.77	62.35 4.51	0.0977 0.1030	2.62	75.2	7.02
647.9 33.36	56.0 2.46	0.0864 0.0737	2.32	47.4	5.55
503.1	35.31	0.0702	1.98	34.5	5.98
H₃PO₄					
832.2 73.62	82.43 5.38	0.0991 0.0731	4.21	53.3 32.5	3.62 3.34
2167	301.9	0.1393	4.04	62.6	6.98

114.2	13.59	0.1190		84.7	1.87
691.0	52.96	0.0766	3.84	37.1	3.82
30.25	2.22	0.0734			
610	61.69	0.1011	3.53	73.6	5.91
753.5	62.87	0.0834	3.26	51.7	7.45
401.4	42.87	0.1068	2.94	47.0	5.98
CH ₃ COOH					
489.8	85.46	0.1745	4.34	67.9	3.68
485.6	103.8	0.2138	3.87	75.8	4.91
448.6	111.5	0.2486	3.52	75.6	6.02
581.7	139.5	0.2398	3.29	94.5	5.21
436.0	140.2	0.3216	3.12	125	4.41

Влияние pH на Z-потенциал и значения *K*. Изменение pH с помощью кислот.

Выше отмечалось, что в качестве критерия для изменения РЧР можно рассматривать отношение стандартного отклонения среднего размера частиц к среднему размеру частиц *K*.

Рост *K* означает, что РЧР уменьшается, а его снижение – сужение РЧР. При измерении размеров частиц полиэлектролита при различных значениях pH наблюдается ряд закономерностей. Эти закономерности различны в зависимости от типа реагента, обуславливающего это изменение.

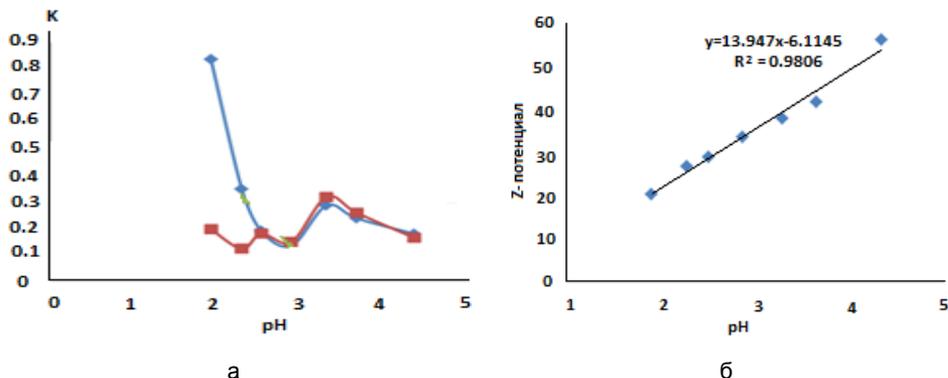


Рис. 1. Изменение отношения стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц (а) в зависимости от Z-потенциала (б) в зависимости от изменения pH с использованием H₂SO₄.

Из рис. 1 следует, что при снижении pH с использованием серной кислоты для двух пиков РЧР наблюдается схожая картина зависимостей, по крайней мере до pH 2.87. После того, как достигается значение pH 2.28, происходит резкое расхождение этих кривых. Для основного пика наблюдается резкое увеличение *K*, в то время как для второй кривой эти изменения незначительные. Резкие изменения *K* наблюдаются у более агломерированных частиц. При снижении pH до 2.8 стандарт-

ное отклонение для всех размеров частиц не так сильно меняется; в то время, когда достигается рН ниже 2.8, наблюдается сильное и хаотичное деагломерирование частиц. При этом стандартное отклонение среднего размера частиц становится довольно значительным ($K=0.9$), т.е. стандартное отклонение становится соизмеримым с размером самой частицы, что можно объяснить тем, что мелкие частицы не подвергаются деагломерированию. В конце наблюдается образование стойких крупноагломерированных частиц (500 и 4400 нм). С точки зрения Z-потенциала это можно объяснить тем, что с уменьшением рН Z-потенциал линейно снижается (рис. 1б), и в результате уменьшения заряда увеличивается хаотичность скопления первичных частиц, т.е. с увеличением K увеличивается хаотичность РЧР. Наблюдаемая выше тенденция – увеличение K с понижением рН, наблюдается и при использовании HCl (рис. 2а). Для вторичных частиц после некоторого увеличения K (до рН 2.18) наблюдается его резкое снижение при рН 1.58. Из таблицы следует, что размеры частиц становятся меньше, чем предполагаемый размер исходного полимера (около 100 нм), т.е. происходит разрушение самой молекулы с резким снижением значения K . Необходимо отметить, что с уменьшением рН снижается и значение Z-потенциала.

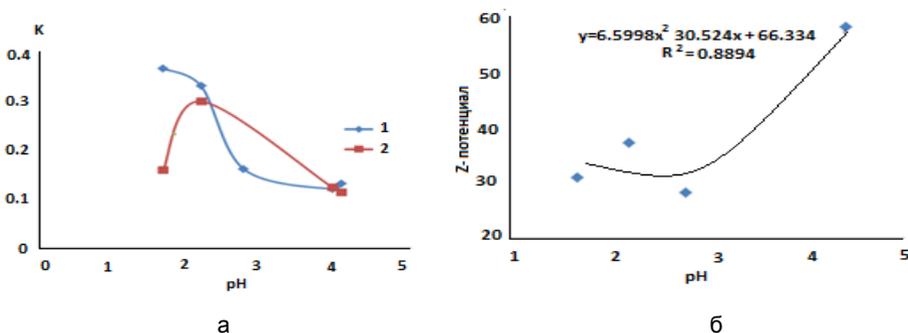


Рис. 2. Изменение отношения стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц (а) и зависимость Z-потенциала (б) в зависимости от изменения рН с использованием HCl.

В случае использования соляной кислоты (рис. 2) с уменьшением рН наблюдается увеличение K для двух пиков РЧР до рН 2.18. Далее следует резкое снижение K для частиц, описываемых вторым пиком. Для более агломерированных частиц тенденция увеличения значения K продолжается.

При использовании азотной кислоты с понижением рН снижается K , т.е. сужается РЧР. В случаях соляной и серной кислот с уменьшением рН наблюдается увеличение K , т.е. РЧР уширяется. Важно отметить, что в случае азотной кислоты значения K варьируются в очень узком интервале – 0.08-0.13, в то время как в случае соляной кислоты интервал вариации K составляет 0.15-0.35, а в случае серной кислоты –

0.2-09, т.е. в 2-3 раза меньше, чем при использовании соляной, и в 2.5-7 раз меньше, чем серной кислот. Таким образом, РЧР является наименьшим в среде азотной кислоты.

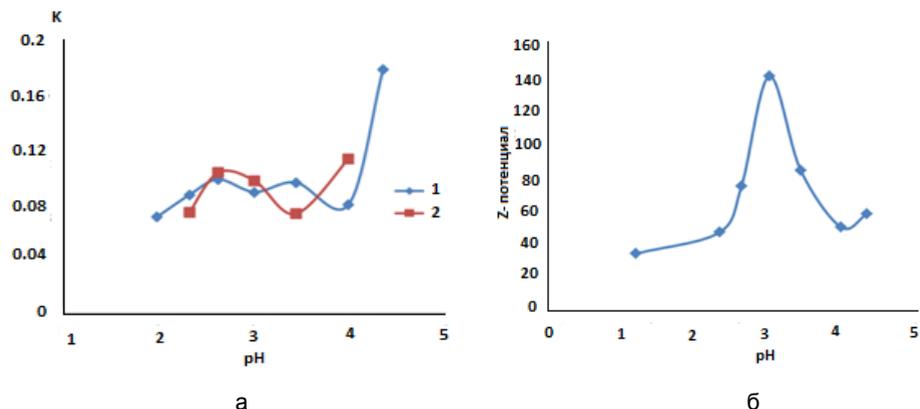


Рис. 3. Изменение соотношения стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц (а) и зависимость Z-потенциала (б) в зависимости от изменения рН с использованием HNO₃.

В случае азотной кислоты наблюдается уменьшение значения **К** до рН 3.98, далее изменения становятся незначительными для двух типов частиц.

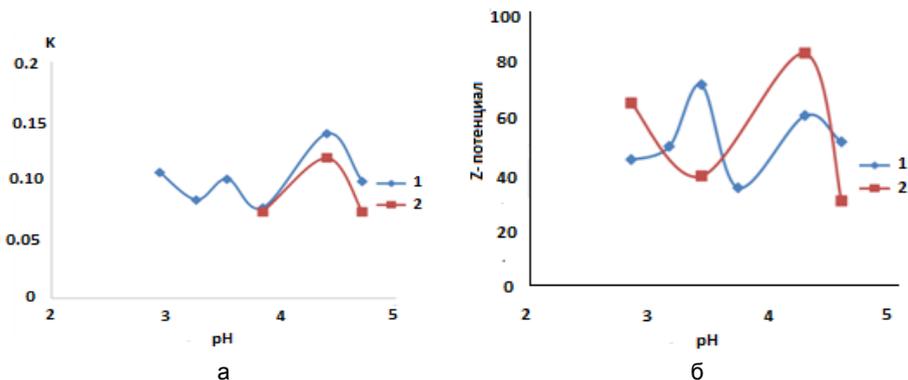


Рис. 4. Изменение соотношения стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц (а) и зависимость Z-потенциала (б) в зависимости от изменения рН с использованием H₃PO₄.

В случае использования фосфорной кислоты значения **К** претерпевают небольшие изменения в пределах 0.075-0.15. При снижении рН наблюдается лишь незначительное изменение **К** (в пределах 0.1±0.05), и **К** варьируется в пределах 0.075-0.15, что похоже на соляную кислоту.

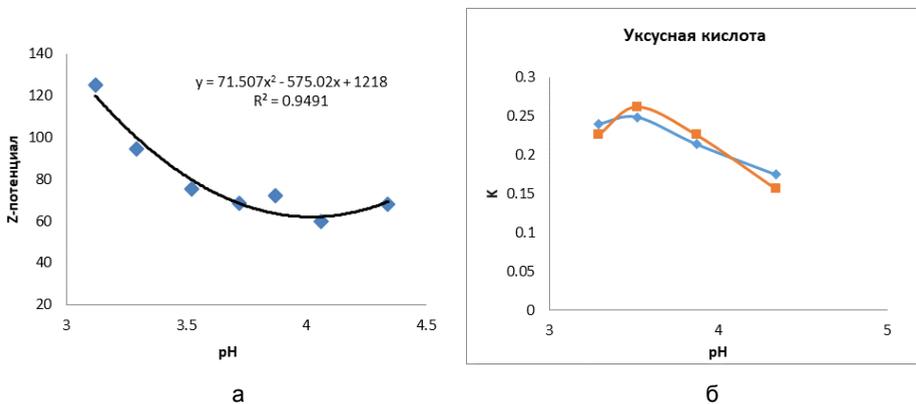


Рис. 5. Изменение соотношения стандартного отклонения размера частиц к среднему размеру частиц (а) и зависимость Z-потенциала (б) в зависимости от изменения pH с использованием уксусной кислоты.

На рис. 5 представлено изменение Z-потенциала в зависимости от pH среды, контролируемое с помощью уксусной кислоты. Из рисунка следует, что с уменьшением pH Z-потенциал увеличивается. И если в интервале pH 4.5-3.6 Z-потенциал практически не меняется, то в интервале pH 3.6-3.2 наблюдается резкое увеличение значений Z-потенциала, которое составляет $125-72 = 53$ мВ.

По-видимому, при снижении pH среды с помощью уксусной кислотой происходит взаимодействие молекулы полимера с уксусной кислотой с образованием устойчивого соединения с карбоксильными группами, что и вызывает увеличение Z-потенциала. При использовании уксусной кислоты (менее агрессивной кислоты) с увеличением pH и Z-потенциала **K** увеличивается. При использовании минеральных кислот (более сильные кислоты) наблюдается обратная картина, т.е. по мере снижения pH Z-потенциал в основном уменьшается.

Эти изменения нельзя рассматривать отдельно от изменений Z-потенциала, поэтому необходимо проводить эти обсуждения на фоне изменения и Z-потенциала. При сравнении кривых (рис. 3а и 4а) видно, что визуально они похожи. Это означает, что отношение изменения стандартного отклонения к среднему размеру частиц зависит от изменения Z-потенциала в ходе снижения pH с помощью серной кислоты.

На фоне незначительных изменений **K** изменение стандартного отклонения Z-потенциала в зависимости от изменения pH более контрастное (рис. 5в), чем при использовании азотной кислоты. Ситуация аналогична при использовании фосфорной кислоты (рис. 4). Такое поведение полиэлектролита предположительно является результатом того, что нельзя исключить возможность взаимодействия с кислотами молекул полиэлектролита, тем самым изменяя поверхностные свойства полимера. Такие изменения приводят к резким изменениям Z-потенциала в зависимости от pH. В случае использования соляной кислоты могут быть

образованы гидрохлориды, а в случае использования фосфорной кислоты – сложные эфиры с молекулой полиакриламида.

Зависимость Z-потенциала от pH контролируемых кислот дает интересную информацию. Линейность этой зависимости (в случае H_2SO_4) указывает на то, что нет образования нового вещества. В случае HCl, HNO_3 , H_3PO_4 и уксусной кислоты указанная зависимость нелинейная. По всей видимости, это результат взаимодействия кислоты с молекулой полиэлектролита с образованием новых комплексов.

Из классической теории двойного электрического слоя известно, что концентрация ионов в растворе не влияет на поверхностный потенциал, однако электрокинетический потенциал уменьшается пропорционально $C^{1/2}$. С этой точки зрения следует рассматривать и влияние различных соединений на изменение Z-потенциала полиэлектролита. Известно также, что изменение знака Z-потенциала с увеличением концентрации определенных электролитов и дает высокие емкости двойного ионного слоя. Особенно важным является вопрос об изменении знака Z-потенциала на поверхности молекулы полиэлектролита.

В случае коллоидных частиц полиэлектролита может изменяться его конфигурация, т.е. система очень чувствительна к внешним факторам, особенно к изменениям pH. Эти системы не имеют стабильных ядер, вокруг которых могут образовываться двойные электрические слои, и все законы, которые действуют для систем с жесткими сердечниками, корректируются следующими соображениями: частицы имеют собственные поверхностные заряды, закрепленные на поверхности частиц макромолекул; глобулы макромолекул очень чувствительны к изменениям pH, что может вызвать различные типы колебаний в результате обнажения полимерных цепей, из-за чего стандартное отклонение имеет широкий диапазон.

Адсорбцию заряженных частиц (ионов) можно считать реальной, если она сопровождается изменением знака Z-потенциала с увеличением концентрации ионов в растворе. Такое изменение в Z-потенциале можно проводить адсорбцией эквивалентным избытком (потенциал определяющих) противоионов в слое Штерна. При добавлении электролитов изменяется толщина двойного электрического слоя, и изменение Z-потенциала не может рассматриваться без указанных выше причин. Кроме того, становится важным вопрос о возможном взаимодействии с молекулами кислот или оснований с полиэлектролитом. Реакции и образование новых функциональных групп на поверхности полиэлектролитов могут существенно влиять на физические свойства полиэлектролита, в частности, Z-потенциала.

Изменение рН с помощью оснований

В табл. 2 представлены данные изменения РЧР и Z-потенциала в зависимости от изменения рН в щелочной среде.

Таблица 2

Изменение РЧР и Z-потенциала в зависимости от изменения рН в щелочной среде

Распределение размеров по интенсивности			Распределение Z -потенциала		
КОН					
размер, d, нм	стандартное отклонение, d, нм	стандартное отклонение / размер, К	рН	среднее, мВ	стандартное отклонение, мВ
580.7	103.3	0.178	4.34	56.8	3.35
94.56	15.39	0.163			
1057.0	200.8	0.190	7.32	43.6	5.18
1003.0	202.7	0.202	9.76	-14.8	3.98
2425.0	507.8	0.209	10.50	-41.4	4.93
112.0	11.78	0.105		-66.8	3.86
1029	159	0.155	11.04	-53.8	3.93
947.1	151.3	0.160	11.41	-54.9	4.39
136.0	23.11	0.170			
NH₄OH					
1173	157.8	0.1345	7.61	32.2	6.01
112	13.72	0.1225			
806	81.37	0.101	9.01	-13.6	3.12
1012	362.5	0.3582	9.32	-21.2	4.91
4960	628.2	0.1267			
1102	214.7	0.1948	9.62	-29.7	3.17
3813	1058	0.2775	9.83	-33.3	3.12
400.1	93.68	0.1338			
1350	264.7	0.1961	9.92	-31.5	4.23
308.5	45.19	0.1464			
1230	244.8	0.1990	10.04	-40.4	5.45
1023	103.1	0.1008	10.68	-44.2	3.60
Ca(OH)₂					
955.9	249.6	0.2611	7.30	57.5	4.43
114.3	20.92	0.1830			
2809	1108	0.3944	9.66	5.2	4.81
150.8	22.92	0.1522		15.2	4.41
989.5	200.6	0.2027	10.50	-16.2	3.89
1164	217.5	0.1869	11.03	-26.8	3.69
155.1	31.20	0.2012			
816.7	130.6	0.1599	11.49	-35.4	3.55
41.21	4.82	0.1170			
723.3	126.8	0.1757	12.03	-38.6	3.65
68.38	9.37	0.1370			
NaOH					

1452	299.0	0.2059	8.41	38.9	4.65
168.0	27.37	0.1629			
663.3	285.0	0.4297	10.11	-29.7	4.64
124.0	37.23	0.3002			
3535	740.4	0.2094	10.59	-46.2	4.16
3134	679.0	0.2167	10.98	-65.8	10.5
823	110.4	0.1341	11.5	-68.5	5.65
499.5	96.42	0.1930	11.89	-41.0	6.52
57.89	6.89	0.1190		-61.4	3.69

Точка нулевого заряда. На рис. 6 показано изменение Z-потенциала в зависимости от pH катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от типа щелочей. Из рисунка следует, что точка нулевого заряда зависит от типа катиона. Наименьшее значение pH, при котором устанавливается нулевой заряд на поверхности, наблюдается при использовании NH_4OH , что соответствует pH 8.58 (см. табл. 3). При использовании KOH точка нулевого заряда достигается при pH 9.1, а в случае NaOH – при pH 9.8 и, наконец, для $\text{Ca}(\text{OH})_2$ получается наивысшее значение pH 10.3. Для объяснения этого феномена можно сослаться на: подвижность катионов; размеры катионов; емкость двойного электрического слоя при использовании разных катионов; возможность взаимодействия отдельных катионов с молекулой полимера. Однако в настоящей работе не поставлена цель понимания сути этого явления, поэтому нами будет констатирован только факт его существования.

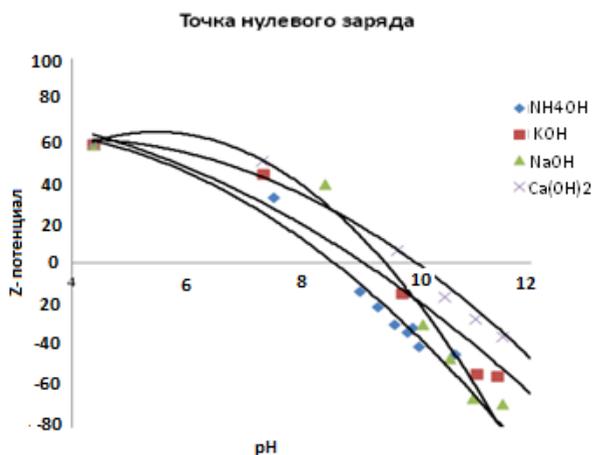
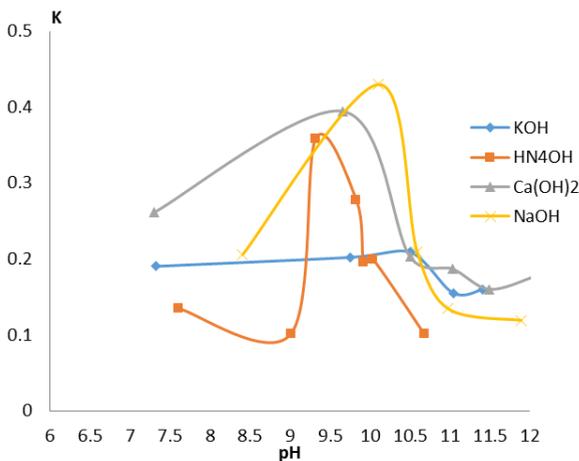


Рис. 6. Изменение Z-потенциала катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от pH и типа оснований.

В табл. 3 представлены значения точек нулевого заряда катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от pH и типа оснований. Уравнения зависимостей Z-потенциала от pH взяты из рис. 7, с помощью которых были рассчитаны значения pH, при которых достигаются нулевые заряды на поверхности клубков катионного полиэлектролита Zetag 9014.

Точка нулевого заряда

Уравнение	R ²	Точка нулевого заряда	Основание
$y = -1.8319 \times 2 + 9.4721x + 53.578$	0.9692	8.58	NH ₄ OH
$y = -1.1356 \times 2 + 2.0175x + 75.694$	0.9601	9.10	KOH
$y = -3.9912 \times 2 + 43.573x - 54.746$	0.9720	9.47	NaOH
$y = -1.6615 \times 2 + 13.190x + 34.590$	0.9788	10.01	Ca(OH) ₂

Рис. 7. Изменение K катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от pH и типа щелочи.

На рис. 7 представлена зависимость изменения K от pH. В интервале pH 9-11 наблюдается увеличение значения K . Для всех оснований наблюдается ярко выраженный максимум, кроме KOH. При использовании гидроксида аммония наблюдаемый максимум находится в интервале pH 9.2-10.5 (самый узкий интервал), а максимум – при pH 9.32. При использовании гидроксида кальция указанный интервал простирается от pH 7.6 до pH 10.3, а максимум – при pH 9.6. В случае гидроксида натрия указанный интервал составляет 8.5-10.6, а максимум – при pH 10.1, и наконец, в случае KOH – интервал pH 10-11, а максимум – при pH 10.5. С учетом точки нулевого заряда изменение K наблюдается около точек нулевого заряда (табл. 2, рис. 7).

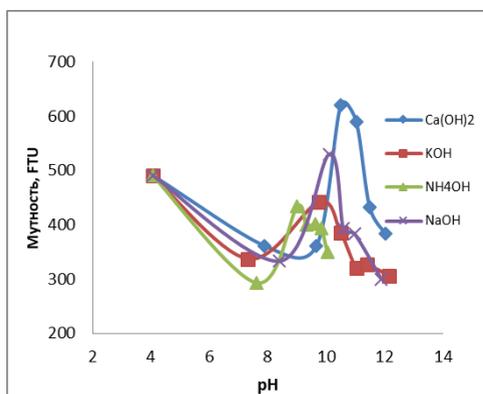


Рис. 8. Изменение мутности катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от pH и типа щелочи.

На рис. 8 представлено изменение значения мутности катионного полиэлектролита Zetag 9014 в зависимости от pH и типа щелочи. Видно, что мутность раствора полиэлектролита по мере увеличения pH до 8.0 при использовании вышеуказанных оснований всех типов уменьшается от 500 до 300 FTU (в случае NH_4OH) и до 340-350 FTU (для остальных оснований). Далее, по мере приближения к точке нулевого заряда наблюдается резкое увеличение значений мутности, достигающей своего максимума в точке нулевого заряда. При использовании KOH и NH_4OH максимумы мутности составляют 420-430 FTU, в случае использования NaOH — 540 FTU, а в случае $\text{Ca}(\text{OH})_2$ — 630 FTU. После перехода точки нулевого заряда мутность всех образцов резко снижается и доходит до минимальных значений перед достижением точки нулевого заряда (300-400 FTU).

Вышеуказанные максимумы совпадают с увеличением мутности, представленной на рис.8. Таким образом, вблизи точки нулевого заряда увеличивается хаотичность системы, что отражается в уширении РЧР и увеличении мутности.

Таким образом, в щелочной среде катионный полиэлектролит Zetag 9014 относительно более стабильный. В основном с использованием всех видов щелочи увеличиваются размеры агломерированных частиц. Точка нулевого заряда зависит от типа катиона. Самое низкое значение pH, при котором устанавливается нулевой заряд на поверхности, наблюдается при использовании NH_4OH , а самое высокое значение — при $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Вблизи точек нулевого заряда наблюдается резкое увеличение мутности раствора катионного полиэлектролита Zetag 9014. При низких значениях pH есть очевидная тенденция к уменьшению среднего размера частиц и сужению РЧР и, наоборот, при более высоких значениях pH средний размер частиц увеличивается, а РЧР расширяется. Важно отметить, что тип pH модифицирующего агента (в частности, кислоты) также может влиять на процесс структурирования полимера.

**ՔՄ-Ի ԱՋՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ZETAG 9014 ՊՈԼԻԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԻ ԼՈՒԾՈՒՅԹԻ,
Z-ՊՈՏԵՆՑԻԱԼԻ, ՄԱՍՆԻԿՆԵՐԻ ԸՍՏ ՉԱՓԵՐԻ
ԲԱՇԽՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՊՂՏՈՐՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ**

Լ. Ս. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ս. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ և Ա. Ա. ՄԻՔԱԵԼՅԱՆ

Տուրբիդիմետրիկ և Z-պոտենցիոմետրիկ մեթոդներով որոշվել են 0.3 Ն կատիոնային ZETAG 9014 պոլիէլեկտրոլիտի լուծույթի Z-պոտենցիալը, մասնիկի ըստ չափերի բաշխվածությունը և պղտորությունը՝ կախված ՔՄ-ի փոփոխություններից: ՔՄ-ի արժեքի փոփոխման համար օգտագործվել են աղաթթու, ազոտական թթու, ծծմբական թթու, ֆոսֆորական թթու և քացախաթթու, որպես հիմքեր՝ NaOH, KOH, NH₄OH և Ca(OH)₂: Մասնիկի ըստ չափերի բաշխվածության չափը դնահատելու համար մտցվել է K մեծությունը, որը բնութագրվում է մասնիկների միջին չափի և դրանց ստանդարտ հարաբերական շեղման հարաբերությամբ: Ցույց է տրվել, որ հիմնային միջավայրում ZETAG 9014 կատիոնային պոլիէլեկտրոլիտը համեմատաբար ավելի կայուն է: Լիցքի զրոյական կետը կախված է կատիոնի տեսակից: Ամենացածր ՔՄ-ի արժեքը, որը բերում է մակերեսի զրոյական լիցքի, նկատվում է NH₄OH-ի օգտագործման ժամանակ, իսկ ամենաբարձր արժեքը՝ Ca(OH)₂-ի օգտագործման ժամանակ: Լիցքի զրոյական կետի մոտակայքում նկատվում է Zetag 9014 լուծույթի պղտորության կտրուկ աճ: ՔՄ-ի ցածր արժեքների դեպքում կա ակնհայտ միտում մասնիկի միջին չափի փոքրացման և մասնիկի ըստ չափերի բաշխվածության նեղացման:

**pH EFFECTS ON Z-POTENTIAL, PARTICLE SIZE DISTRIBUTION
AND TURBIDITY OF POLYELECTROLYTE SOLUTION ZETAG 9014**

L. S. HAYRAPETYAN, S. S. HAYRAPETYAN and A. A. MIKAELYAN

Yerevan State University
1, A.Manukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: hayrapetyanusine@mail.ru

The main applications of organic polyelectrolytes in potable water production are in flocculation, and in the dewatering of wastewater treatment plant sludges. The water production processes are usually followed by sedimentation and filtration or centrifugation. Although with only slightly contaminated waters the sedimentation step may be omitted. The structure of the cationic polymer ZETAG 9014[®] under the influence of changes in pH of the medium was studied in an aqueous solution. Cationic polymer type ZETAG 9014[®] is structured under the influence of pH changes. Turbidimetry and Z-potentiometry methods were used to estimate the changes in the Z-potential, the particle size distribution (PSD), and the turbidity of 0.3 N cationic polyelectrolyte ZETAG 9014 solution, depending on the pH change over a wide range. Hydrochloric, nitric, sulfuric, phosphoric and acetic acids and the following bases - NaOH, KOH, NH₄OH and Ca(OH)₂ were used as reagents by means of which the pH values were changed. As a criterion for the estimation of PSD the value – K was introduced, which characterizes the ratio of the standard deviation of the average particle size to the average particle size. In an alkaline medium, the cationic polyelectrolyte Zetag 9014 is relatively more stable. The zero charge point depends on the type of cation. The lowest pH value at which the zero charge on the surface is set is observed when NH₄OH is used, and the highest value is observed when Ca(OH)₂ is used. A sharp increase in the turbidity of the solution of the cationic polyelectrolyte Zetag 9014 is

observed near the zero charge points. At low pH values there is an obvious tendency to decrease of the average particle size and narrowing of the PSD and, conversely, at higher pH values, the average particle size increases, and the PSD expands.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] US 7,901,583 Mar. 8, 2011.
- [2] *Grim R.E.* // *Clay Mineralogy* New York, 1968.
- [3] *Cairns-Smith A.G., Hartman H.* // *Clay Minerals and the Origin of Life*; Cambridge University Press: Cambridge, 1986.
- [4] *Thurman E.M.*(Ed.) *Organic geochemistry of natural waters.* D. Reidel Publ.Co. Dordericht, The Netherlands 1985, p.497.
- [5] *Bolto B., Gregory J.* // *Water research*, 2007, v. 41, p.2301.
- [6] *Vorob'ev P.D., Krut'ko N.P., Vorob'eva E.V., Cherednichenko, Basalyga I.I.* // *Russian journal of applied chemistry*, 2006, v. 79, №7, p.185.
- [7] *Vorob'ev P.D., Krut'ko N.P., Vorob'ev D.N.* // *Obogashch. Rud.*, 2005, №2, p. 11.
- [8] *Myagchenkov V.A., Proskurina V.E., Bulidorova G.V.* // *Kolloidn. Zh.*, 2000, v. 62, p. 222.
- [9] *Petzold G., Geissler U., Smolka N., Schwarz S.* // *Colloid. Polym. Sci.*, 2004, v. 282, p. 670.
- [10] *Krentz D.-O., Oelmeyer G., Laudan J., Kulicke W.-M.* // *Colloid. Polym. Sci.*, 2003, v. 281, p. 423.
- [11] *Nozaic D.J., Freese S.D., Thompson P.* // *Water Supply*, 2001, v. 1(1), p. 43.
- [12] *Brian Bolto, John Gregory* // *Organic polyelectrolytes in water treatment.* Review water research, 2007, v.41, p. 2301.
- [13] *Jang W., Nikolov A., Wasan D.T.* // *J. Dispers. Sci. Technol.*, 2004, v. 25 (6), p.817.

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 666.3/661.882'027

КОМПОЗИЦИОННЫЕ КЕРАМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ТИАЛИТА

А. К. КОСТАНЫАН *, А. Г. МАНУКЯН, К. А. САРКИСЯН и Г. С. КАРАХАНЫАН

Институт общей и неорганической химии им. М.Г. Манвеляна
НАН Республики Армения
Армения, 0051, Ереван, ул.Аргутян 2 пер., дом 10
Факс: (374-10) 231275, e-mail:aram_kostanyan@yahoo.com

Поступило 4 VIII 2017

С использованием золь-гель технологии синтезированы композиционные керамические материалы на основе тиалита. В качестве добавок к тиалиту использованы алюмосиликатные материалы с низким температурным коэффициентом линейного расширения (ТКЛР) – сподумен, кордиерит, муллит, а также диоксид кремния. Определены показатели спекания, ТКЛР и прочность на изгиб полученных керамических композиций. Методом количественного рентгенофазового анализа изучено влияние добавок на кинетику эвтектоидного распада тиалита при температуре 1100⁰С и показано, что наиболее эффективно тормозят распад добавки кордиерита и SiO₂. Сделан вывод о перспективности композиции тиалит – кордиерит и тиалит – SiO₂ для применения в качестве термостойкой керамики.

Рис. 3, библиографических ссылок 10.

Тиалит (титанат алюминия) и материалы на его основе, благодаря низкому температурному коэффициенту линейного расширения (ТКЛР), химической устойчивости к агрессивным средам и огнеупорности, находят широкое применение в качестве элементов конструкционной керамики, а также огнеупоров в цветной металлургии из-за его низкой смачиваемости расплавами, в частности, для распределения и приема расплавов алюминия и его сплавов [1,2]. Однако тиалит при температурах ниже 1280⁰С подвергается эвтектоидному распаду на Al₂O₃ и TiO₂ [3], что в сочетании с выраженной анизотропией его кристаллов порождает микротрещиноватую структуру при получении кера-

мического тела. Такая керамика имеет низкие прочностные характеристики и теплопроводность при относительно высокой трещиностойкости и газопроницаемости. Одним из направлений улучшения физико-механических характеристик титановой керамики является создание композиций с другими более прочными оксидными соединениями [4,5]. В данной работе приведены результаты исследований по синтезу и свойствам композиционных керамических материалов на основе титалита и алюмооксидных соединений с низким ТКЛР, а именно, кордиеритом, сподуменом, муллитом, а также оксидом кремния.

Экспериментальная часть

Титанат алюминия получали по гелевой технологии из стехиометрической смеси растворов сульфатов алюминия и титана. Последний готовили растворением реактивного диоксида титана в серной кислоте в присутствии сульфата аммония при температуре 180-240°C. Смесь растворов сульфатов обрабатывали при комнатной температуре 15% раствором NH_4OH при постоянном перемешивании до $\text{pH} \approx 7.0$. Полученный гель отфильтровывали и промывали горячим дистиллатом до отсутствия ионов SO_4^{2-} в промывных водах, сушили при 120°C и далее обжигали при 1400°C в течение 1 ч. Ксерогели муллита, сподумена и кордиерита также получали золь-гель методом по методикам, описанным в работах [6,7]. Для композиций титалита с диоксидом кремния использовали реактив SiO_2 марки «ч.д.а.». Образцы керамики получали из предварительно обожженных порошков исходных материалов путем их совместного мокрого помола в шаровой мельнице в водно-спиртовой среде с корундовыми шарами. Далее порошки сушили и готовили пресс-порошок с добавлением до 10% раствора поливинилового спирта и прессовали штабики под давлением 50 МПа для последующего обжига. Обжиг ксерогелей и образцов керамики осуществляли в печи "Nabertherm"-LHT 08/17. Механические свойства керамических образцов измерялись на разрывной машине «ZD-10/90», дилатометрические измерения – на установке «ДКВ-5А», рентгенофазовый анализ (РФА) – на приборе «URD-63», а дифференциально-термический анализ (ДТА) – на дериватографе «Q-1500». Для композиций на основе титалита (композиции составлялись добавлением 5, 10, 20 и 30 масс.% добавляемого компонента) были выбраны следующие режимы обжига: титалит + муллит – 1600°C; титалит + сподумен – 1380°C; титалит + кордиерит - 1430°C; титалит + SiO_2 – 1550°C. Во всех случаях время выдержки при максимальной температуре обжига составляло 2 ч.

Обсуждение результатов

Синтезированный тиалит представляет собой сильно агрегированный порошок со средним размером отдельных кристаллов 2-5 мкм. Образцы керамики из такого материала, обожженные при 1600⁰С в течение 2 ч, показали прочность на изгиб всего 10-12 МПа, а средняя величина кристаллов при этом увеличилась до 8-12 мкм. Небольшая величина прочности чистого тиалита объясняется полным отсутствием стеклофазы, которая способствует спеканию и, возможно, недостаточно высокой для чистого тиалита температурой обжига.

Значения открытой (а) и общей (б) пористости, а также водопоглощения (с), линейной усадки (д) исследованных составов (по ГОСТ 2409-95) представлены на рис. 1, из которых следует, что во всех случаях увеличение добавляемого компонента приводит к увеличению линейной усадки и, в то же время, уменьшению водопоглощения, открытой и общей пористости композиций.

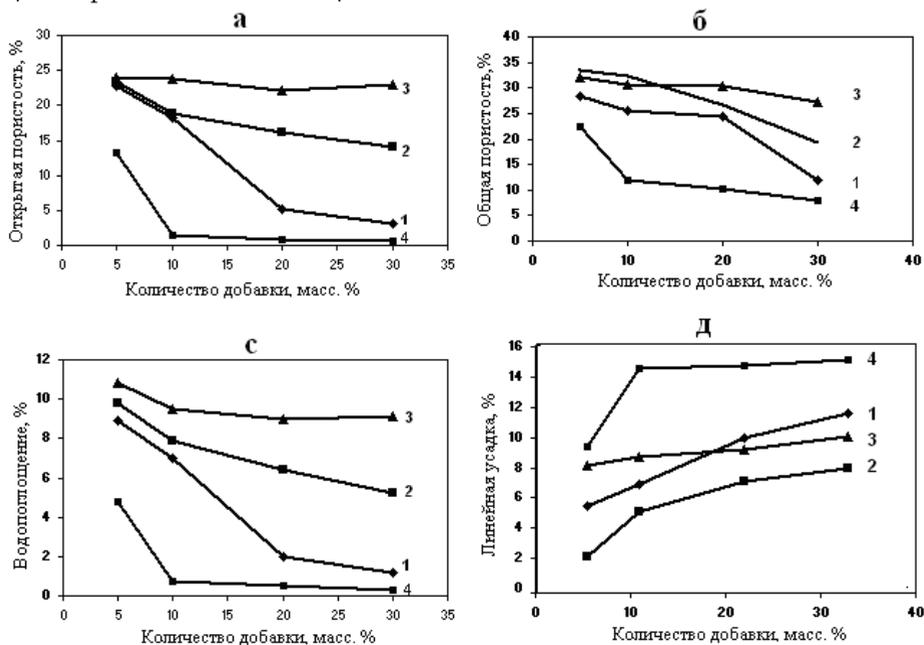


Рис. 1. Кривые показателей спекания исследованных композиций в зависимости от количества добавок: 1 – тиалит + сподумен; 2 – тиалит + кордиерит; 3 – тиалит + муллит; 4 – тиалит + SiO₂.

Это объясняется тем, что добавки, имея более низкую температуру плавления относительно тиалита, обладают при температуре спекания более высокой подвижностью структурных элементов, что способствует спеканию композиций. На это указывает также увеличение кажущейся плотности композиций. Для составов тиалит + сподумен температура обжига выбрана равной температуре плавления сподумена (согласно

данным ДТА, она соответствует 1380°). Сподумен плавится конгруэнтно, причем важно также и то, что ТКЛР для стекла сподуменового состава и для кристаллического β -сподумена примерно одинаковы. Для составов тиалит + кордиерит температура обжига выбрана несколько ниже температуры инконгруэнтного плавления кордиерита ($1465 \pm 5^\circ\text{C}$), т. к. при плавлении последнего образуются муллит и магниезиальное стекло, что резко увеличивает ТКЛР композиции. Для составов тиалит + муллит показатели спекаемости имеют аналогичные тенденции, хотя и выражены не так явно ввиду плохой спекаемости этих композиций в условиях эксперимента (оба компонента имеют высокие точки плавления, и для этих композиций требуются, вероятно, более высокие температуры обжига). Для составов тиалит + SiO_2 все показатели резко изменяются при добавлении уже 5-10% SiO_2 и далее практически мало изменяются. Значения ТКЛР композиций для всех исследованных составов (рис. 2) увеличиваются с увеличением добавляемого компонента, а для составов со сподуменом изменяются незначительно. Величина ТКЛР синтезированного нами тиалита составляла $3.1 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, а величина ТКЛР добавок — $6.2 \cdot 10^{-7}$, $12.5 \cdot 10^{-7}$ и $48.3 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$ для сподумена, кордиерита и муллита, соответственно. Будучи величиной аддитивной и зависящей от объемной доли компонентов в смеси (при условии отсутствия химического взаимодействия между компонентами смеси), увеличения значения ТКЛР для композиций с кордиеритом и муллитом закономерны, а незначительные изменения его для композиций со сподуменом объясняются близостью этих величин и отсутствием взаимодействия между ними. В композициях с SiO_2 увеличение значения ТКЛР и резкое уменьшение водопоглощения и пористости связаны с образованием эвтектики между компонентами смеси при 1480°C [8], что приводит к спеканию материала по механизму жидкофазного спекания, а также, вероятно, образованию некоторого количества муллита, хотя на рентгенограммах образцов после 2-часовой выдержки при 1550°C рефлексов муллита зафиксировать не удалось. Однако, как показали дальнейшие исследования, в образцах тиалит + SiO_2 , выдержанных при 1100°C в течение 20 и более часов, на рентгенограммах начинают проявляться наиболее интенсивные линии отражения муллита.

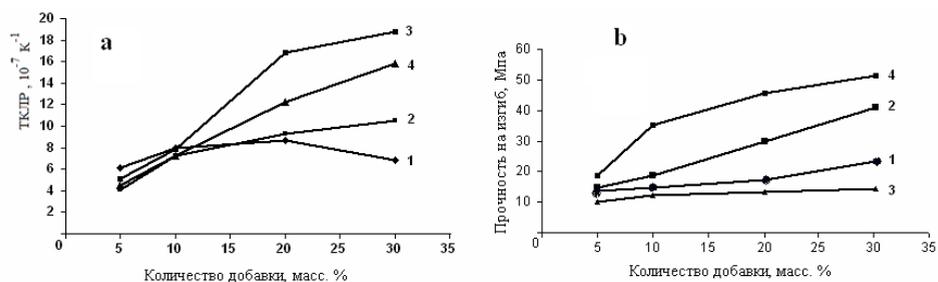


Рис. 2. Зависимость ТКЛР (а) и прочности на изгиб (б) композиций от количества добавок: 1-тиалит +сподумен; 2-тиалит+ кордиерит; 3-тиалит+муллит; 4-тиалит + SiO_2 .

Максимальные значения по прочности (рис. 3) имеют образцы с добавкой SiO_2 , а наиболее слабыми оказываются образцы с добавкой муллита по причине, указанной выше. Композиции тиалита со сподуменом, несмотря на близкое к нулю значение ТКЛР, имеют, однако, невысокие показатели по прочности. Следует отметить приемлемые с точки зрения практического применения значения прочности для образцов с кордиеритом, что в сочетании с невысокими значениями ТКЛР этих образцов говорит о перспективности данных композиций с точки зрения их высокой стойкости к термоударам. Схожие результаты для огнеупорных материалов системы титанат алюминия – кордиерит, полученных традиционными методами синтеза с использованием коммерчески доступных реактивов и просяновского каолина, приведены в работе [9]. Там же определены составы и условия синтеза термостойких композиций системы кордиерит – тиалит, обладающих ТКЛР, не превышающими $4 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, и пределом прочности при изгибе $30 \pm 2 \text{ МПа}$.

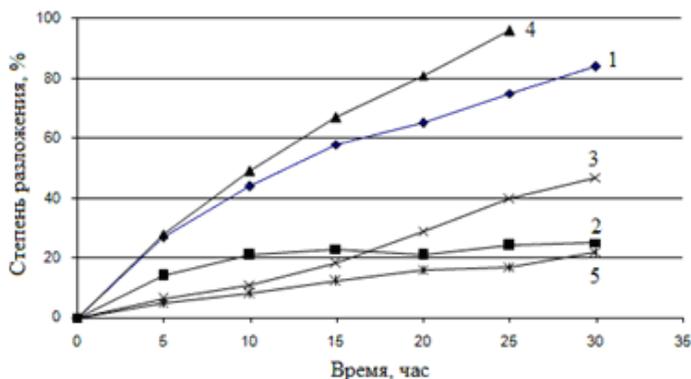


Рис. 3. Зависимость степени разложения тиалита и композиций от времени при 1100°C : 1-тиалит; 2-тиалит + кордиерит; 3-тиалит + муллит; 4-тиалит + сподумен; 5-тиалит + SiO_2 .

Для тиалита и его композиций существенным фактором является их стабильность в температурном интервале $700\text{-}1300^\circ\text{C}$, поэтому нами методом количественного РФА были исследованы стабильность композиций при температуре 1100°C . Из данных рис. 3 видно, что, по сравнению с чистым тиалитом, степень разложения которого после 30 ч составляет более 80%, в композиции со сподуменом распад тиалита не только не замедляется, а даже ускоряется. В работе [10] было показано, что при синтезе тиалита традиционным способом из порошков оксидов титана и алюминия с добавлением Li_2O и SiO_2 в определенном мольном соотношении эвтектоидный распад тиалита заметно тормозится, а ТКЛР композиции уменьшается, что объяснялось образованием β -эвкриптита. Рентгенофазовый анализ образца тиалит +30% сподумена после 20-часовой выдержки показывает отсутствие тиалита, а линии отражения на дифрактограмме принадлежат Al_2O_3 , TiO_2 и сподумену. Наиболее эффективно тиалит стабилизируется в композициях с SiO_2 и

кордиеритом, причем, если в композиции с SiO_2 после 20-часовой выдержки на рентгенограмме уже обнаруживаются линии отражения TiO_2 , Al_2O_3 и муллита, то в образцах с кордиеритом линии отражения Al_2O_3 и TiO_2 появляются только после 30-часовой выдержки.

Это свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между кордиеритом и тиалитом, а небольшое смещение пиков на рентгенограммах — о возможном образовании твердого раствора по границам контакта фаз.

Проведенные исследования показали, что среди исследованных композиций, полученных по гелевой технологии, наиболее перспективными по комплексу свойств являются композиции тиалита с кордиеритом и оксидом кремния. Такие композиционные керамические материалы имеют низкий ТКЛР и удовлетворительные показатели по спекаемости, стабильности и прочности, благодаря чему могут найти применение в качестве керамики, стойкой к термическим ударам.

ԿՈՄՊՈԶԻՏԱՅՈՒՆ ԽԵՅԵՂԵՆԱՅԻՆ ՆՅՈՒԹԵՐ ՏԻԱԼԻՏԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ

Ա. Կ. ԿՈՍՏԱՆՅԱՆ, Ն. Գ. ՄԱՆՎԵԿՅԱՆ, Կ. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Գ. Ս. ԿԱՐԱԽԱՆՅԱՆ

Կիրառելով գոլ-ժել տեխնոլոգիան, սինթեզվել են խեցեղենային կոմպոզիտներ տիալիտի հիման վրա: Որպես հավելում տիալիտին օգտագործվել են ցածր գծային ընդարձակման ջերմաստիճանային գործակցով (ԳԸԶԳ) ալյումասիլիկատային նյութեր՝ սպոդումեն, կորդիերիտ, մուլիտ, ինչպես նաև սիլիցիումի երկօքսիդ: Որոշվել են ստացված խեցեղեկային նյութերի թրծման ցուցանիշները, ԳԸԶԳ-ն և ծուծան սահմանային ամրությունը: Քանակական ուսումնասիրության անալիզի մեթոդով ուսումնասիրվել է լցանյութերի ազդեցությունը տիալիտի էֆտեկտոիդային քայքայման կինետիկայի վրա 1100°C-ում և ցույց է տրվել, որ կորդիերիտ և SiO_2 -ի հավելումները համեմատաբար էֆեկտիվ են արգելակում քայքայումը: Տվյալ հավելումներով տիալիտի կոմպոզիտները առաջարկվում է օգտագործել որպես ջերմային հարվածներին կայուն խեցեղեկ:

CERAMIC COMPOSITES BASED ON TIALITE

A. K. KOSTANYAN, H. G. MANUKYAN, K. A. SARGSYAN and G. S. KARAKHANYAN

M.G. Manvelyan Institute of General and Inorganic Chemistry of NAS RA
Bld. 1, II Lane, Argutyan Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: aram_kostanyan@yahoo.com

The ceramic composites have been synthesized using sol-gel technology. Aluminum silicate materials with low thermal expansion coefficient (TEC) such as spodumene, cordierite, mullite as well as silica were used as additives to tialite. The parameters of sintering, TEC and flexural strength of ceramic composites were determined. The impact of additives on the kinetics of tialite eutectoid decomposition at 1100°C was studied by quantitative X-ray analysis and it has been shown that cordierite and silica additives most efficiently slow down the decomposition. It has been concluded that tialite-cordierite and tialite-silica are promising composites for ceramics.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Тарасовский В.П., Лукин Е.С.* // Огнеупоры, 1985, №6. с. 24.
- [2] Патент РФ №2422405 / Б. И., № 18, 2011.
- [3] *Stanciu L., Groza J.R., Stoica L., Plarcaianu C.* // Scripta mater., 2004, v. 50, Issue 2, p.1259.
- [4] *Ik Jin Kim, Kee Sung Lee* // J. Ceram. Proc. Res., 2003, v.4, №4, p. 202.
- [5] *Суворов С.А., Фищев В.Н., Игнатьева А.Н.* // Огнеупоры и техническая керамика, 2013, №3, с.3.
- [6] *Костанян А.К., Манукян А.Г., Саркисян К.А., Тороян В.П.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с.51.
- [7] *Костанян А.К., Манукян А.Г., Саркисян К.А.* // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с. 457.
- [8] *Agatawi Y.M., White J.* // Trans. Br. Ceram Soc., 1952, v.51, №5, p. 293
- [9] *Суворов С. А., Русинов А.В. Фищев В.Н.* // Огнеупоры и техническая керамика, 2013, №1-2, с. 8.
- [10] *Geodakyan G.A., Cannon R W., Kostanyan A.K., Geodakyan K.G.* / 29th International Cocoa Beach Conference & Expo on Advanced Ceramics & Composites, Ceramic Engineering and Science Proceedings, Cocoa Beach, USA, 2005, v. 20, Issue 3, p. 31.

ՆԱՅԱՍԱՆԻ ՆԱՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 71, №1-2, 2018 Chemical Journal of Armenia

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.525+547.4142

**NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION IN NITROARENES.
GENERAL MECHANISM**

MIECZYSLAW MAKOSZA

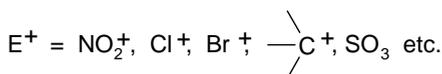
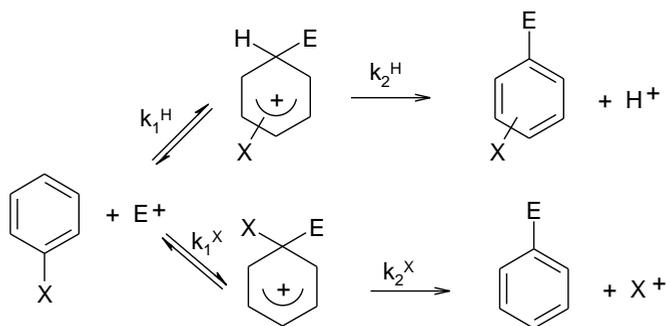
Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa, Poland
E-mail: icho-s@icho.edu.pl

Experimental studies and theoretical calculations revealed that generally accepted mechanism of nucleophilic aromatic substitution needs correction. In the paper general corrected mechanism of nucleophilic substitution in nitroarenes is formulated. Mechanistic analogies between electrophilic and nucleophilic aromatic substitutions are disclosed.

References 33.

Introduction of substituents into aromatic rings are processes of great importance to organic chemistry. Amongst many variants of these processes the most important and frequently used is electrophilic aromatic substitution that proceeds via addition of electrophilic agent to the aromatic ring to form cationic adduct followed by departure of proton giving product of the substitution of hydrogen. Such important processes as nitration, halogenation, sulfonation and particularly many variants of the Friedel-Crafts reaction proceed according to this general mechanistic scheme. Efficiency of the process is due to π -electron system of aromatic rings that facilitate addition of electrophilic agents, particularly at positions occupied by hydrogen and mobility of proton departing from the cationic adduct. The reaction can proceed also via addition of electrophiles at positions occupied by a substituent and departure of this substituent in cationic form. This variant named *ipso*-substitution is much less frequent, but also have found practical application. *Normal* and *ipso* variants of electrophilic aromatic substitution are presented in scheme 1 [1].

Scheme 1. General scheme of electrophilic aromatic substitution, “normal” and “ipso”



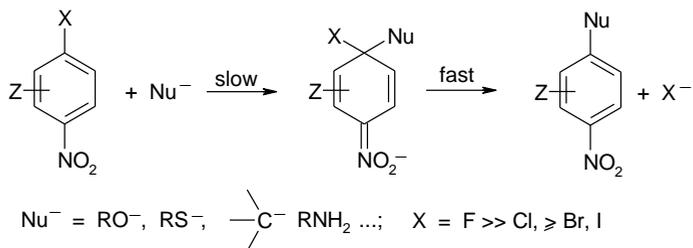
$$k_1^{\text{H}} > k_1^{\text{X}}$$

$$k_2^{\text{H}} > k_2^{\text{X}}$$

Introduction of substituents into aromatic rings via a reaction with nucleophilic agents is much more difficult and less obvious.

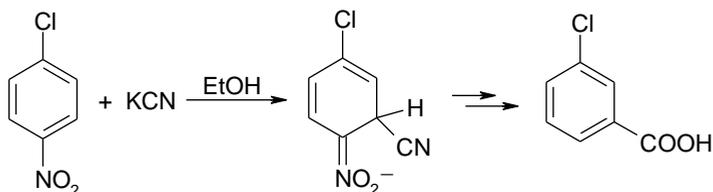
π -electron systems of the rings that facilitate addition of electrophilic agents disfavor addition of nucleophiles. Moreover formation of new bonds between nucleophiles and ring carbon atoms requires that a substituent with an electron pair should depart, hence it should be a nucleofugal group – (halogen anion etc.) not hydrogen, because hydride anion is a very unstable and basic entity. Due to this situation a few mechanisms of nucleophilic aromatic substitution were developed: elimination-addition (via arynes), $\text{S}_{\text{N}}\text{R}^1$ via electron transfer and radical-nucleophile coupling, etc. but the most common and important is substitution of halogens and other nucleofugal groups in electron-deficient arenes, particularly nitroarenes. This reaction, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, is a process of great importance, widely used in laboratory and industrial organic synthesis [2]. According to the mechanism formulated by J.F. Bunnett [3] it proceeds via addition of nucleophiles to *o*- or *p*-halonitroarenes at positions occupied by halogens, X to form σ^{X} adducts, followed by spontaneous departure of X^- with the formation of products of the substitution. The addition is connected with dearomatization, hence energetically disfavoured, therefore it is a slow, rate limiting step, whereas elimination of X^- , connected with rearomatization usually proceeds faster. This mechanism was confirmed in thorough mechanistic studies, and it is presently generally accepted and presented in reviews, monographs and text-books [2].

Scheme 2. General picture of nucleophilic aromatic substitution, S_NAr in *p*-halonitrobenzenes.



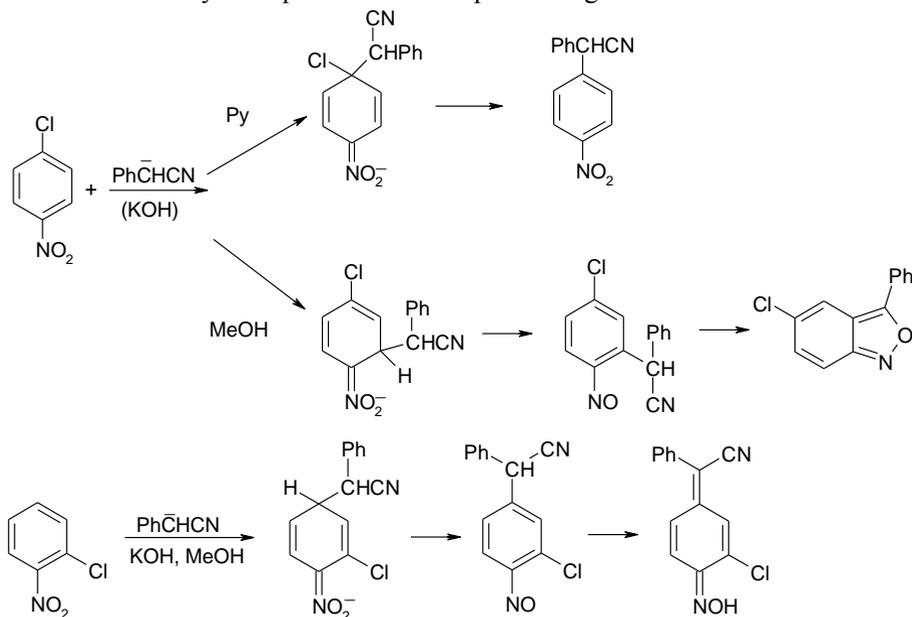
Ability of halonitrobenzenes to add nucleophiles is due to the activating effect of the nitro group, not halogens, thus nucleophiles should be able to add to these arenes also at positions occupied by hydrogen. Indeed there are a few early reports of reactions between nucleophiles and *p*-chloronitrobenzene that proceed via addition of nucleophiles at positions *ortho* followed by further transformations of the intermediate σ^H adducts [4]. For instance von Richter reaction in scheme 3 was reported in 1871 [4a].

Scheme 3. von Richter reaction



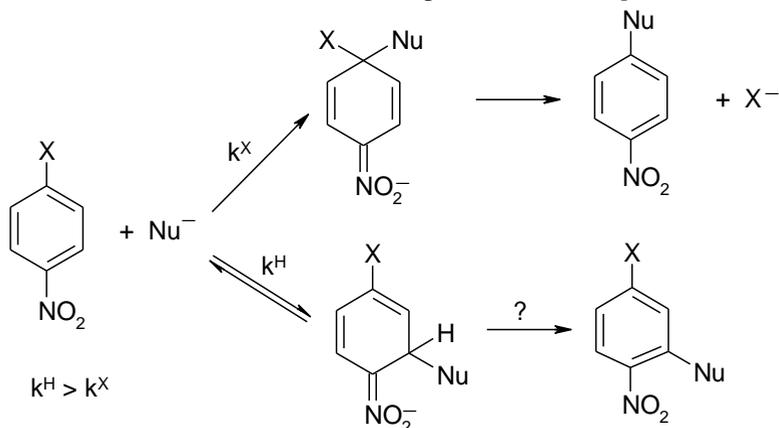
The most instructive is report that carbanion of phenylacetonitrile reacts with *p*-chloronitrobenzene in two different ways. In polar aprotic solvents simple S_NAr of chlorine takes place whereas in protic media phenyl chloro-benzisoxazole is formed via initial formation of σ^H adducts [4b]. Both of these reactions proceed in high yield and selectivity. Formation of benzisoxazole proceeds via conversion of the σ^H adduct into nitrosoarene followed by cyclization. On the other hand addition of this carbanion to *o*-chloronitrobenzene proceeds in position *para* followed by conversion of the σ^H adducts into nitrosoarenes than can be isolated in form of cyano methylene quinonoxime [4c].

Scheme 4. Early examples of reactions proceeding via σ^H adduct.



Since addition at position occupied by chlorine is an irreversible process, formation of the benzisoxazole and quinonoxime can proceed only when rates of the addition at positions occupied by hydrogen is higher than rate of the formation of the σ^{Cl} adducts. On the basis of this observation we put forward a hypothesis that addition of nucleophiles to halonitro-benzenes as a rule proceeds faster at positions occupied by hydrogen than halogens, as shown in scheme 5.

Scheme 5. Relation of the rates of nucleophilic addition to *p*-halonitrobenzenes.



This relation of rates suggest that it should be possible to design processes of fast further conversion of the initially formed σ^H adducts into products of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen S_NArH . Indeed a few ways of fast conversion of σ^H adducts were found, hence new possibilities of organic synthesis opened [6, 7]. Moreover these results indicated that generally accepted mechanism

of S_NAr (of halogens) should be corrected namely should include fast and reversible formation of σ^H adducts.

The main goal of this paper is to provide proofs that generally accepted mechanism of S_NAr (of halogens) needs substantial corrections, namely that key step of the reaction, addition of nucleophiles at positions occupied by halogens is a slow process, preceded by fast and reversible addition at positions occupied by hydrogen to form σ^H adducts. The σ^H adducts, as a rule are short lived species and cannot be observed, but their formation is evidenced via fast conversion into products of nucleophilic substitution of hydrogen S_NArH . In the following part the main variants of S_NArH in *para*- and *ortho*-halonitrobenzenes are described and exemplified hence fast formation of the σ^H adducts is confirmed. There are three major ways of conversion of the σ^H adducts into products of nucleophilic substitution of hydrogen.

- a) oxidation of the σ^H adducts by external oxidants – oxidative nucleophilic substitution of hydrogen, ONSH,
- b) base induced β -elimination of HL from the σ^H adducts of nucleophiles which contain a nucleofugal group L at the nucleophilic center – vicarious nucleophilic substitution, VNS,
- c) conversion of the σ^H adducts into substituted nitrosoarenes that proceeds according to intramolecular redox stoichiometry.

Since hydride anion is unable to spontaneously depart from the σ^H adducts the obvious and natural direct way of conversion them into products of substitution of hydrogen is removal of the hydride anions by external oxidants.

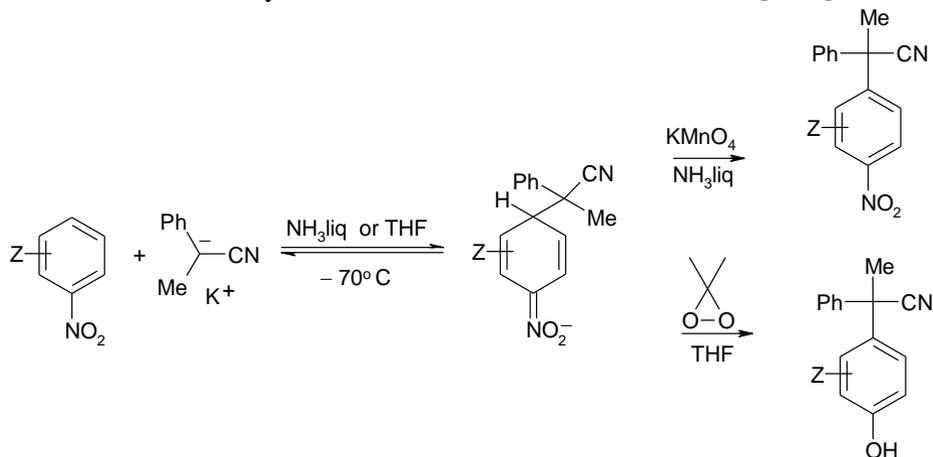
However formation of the σ^H adducts is a reversible process and nucleophiles are, as a rule, sensitive to oxidation so this process is limited to a few general cases: the addition equilibrium is shifted towards the σ^H adducts, oxidation of the σ^H adducts proceeds faster than nucleophiles (or nucleophiles are not oxidized by oxidants used) and the addition is an irreversible process. The most common oxidants used for oxidation of the σ^H adducts are: potassium permanganate [8], dichloro-dicyanoquinone, DDQ [9], and atmospheric oxygen [10]. These oxidants convert the σ^H adducts in products of substitution of hydrogen by nucleophiles in nitroaromatic rings, oxidative nucleophilic substitution, ONSH. On the other hand oxidation of some σ^H adducts by dimethyldioxirane, DMD, gives products of replacement of hydrogen by nucleophiles and the nitro group by hydroxy group [11].

Oxidation of the σ^H adducts by $KMnO_4$ and DDQ probably proceeds as a direct abstraction of the hydride anions, oxidation by oxygen is more complicated and appears to embrace single electron transfer, SET from dianions of the adducts. On the other hand DMD directs its attack on the negatively charged nitro group of the adducts.

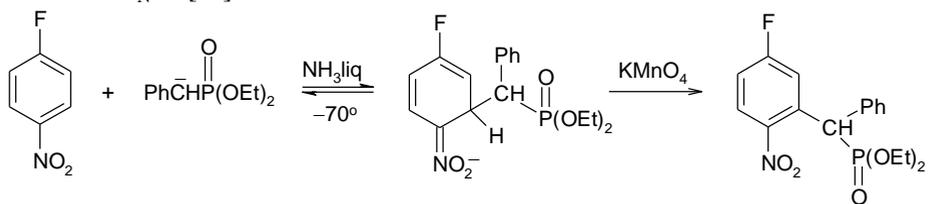
Addition equilibrium of nucleophiles to nitroarenes is shifted towards σ^H adducts provided nucleophiles are highly active and the reactions are carried out at low temperature.

Particularly numerous are examples of ONSH with highly nucleophilic methinic carbanions carried out with strong external oxidants in liquid ammonia at low temperatures.

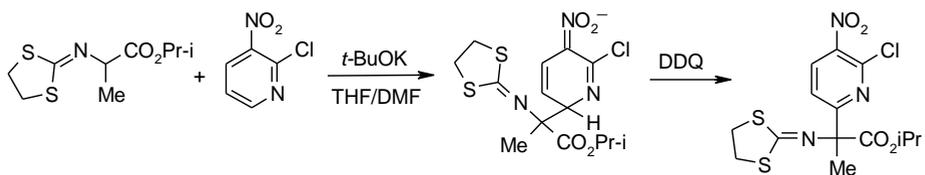
Scheme 6. ONSH by methinic carbanions and various oxidants [8, 11].



Scheme 7. ONSH by methylenic carbanions in *p*-fluoronitrobenzene proceeds faster than S_NAr [9a].



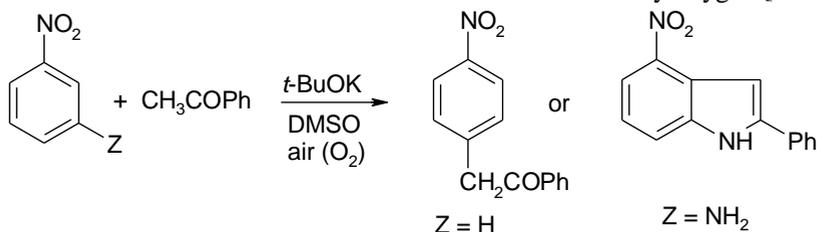
Scheme 8. Nitroarylation of protected alanine via ONSH [9b].



Oxidation of σ^H adducts by oxygen proceeds efficiently when they are formed by addition of methylenic carbanions. It appears that such σ^H adducts are oxidized by oxygen upon deprotonation thus in form of dianions, hence excess of base should be used in these processes [10]. Oxygen is rather mild oxidant, so for ONSH by methylenic carbanions and oxygen full conversion of the carbanions into σ^H adducts is not necessary. For instance enolate anions, generated by deprotonation ketones by potassium *t*-butoxide add to nitroarenes and the produced σ^H adducts are oxidized by atmospheric oxygen to give nitroarylated ketones [10c]. The enolate anions are moderately active nucleophiles and the reaction proceeds at room temperature thus addition equilibrium is not shifted towards adducts. Particularly valuable variant of this reaction is synthesis of nitroindoles via direct reaction of *m*-nitroanilines with

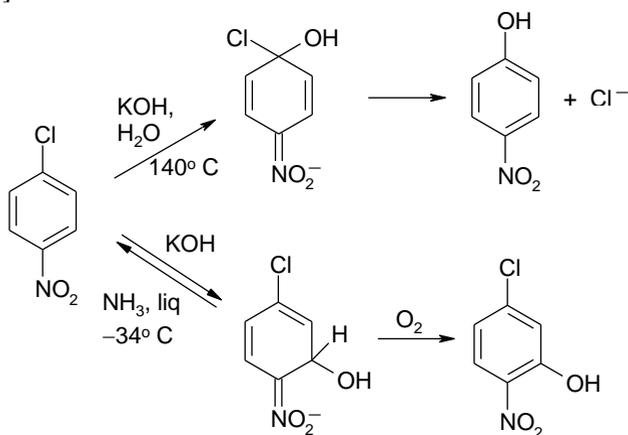
ketones in the presence of *t*-BuOK in DMSO. The reaction proceeds via ONSH in vicinity of the amino group followed by the Bayer type condensation [10b].

Scheme 9. σ^{H} -Adducts of ketone enolates can be oxidized by oxygen [10b, c].



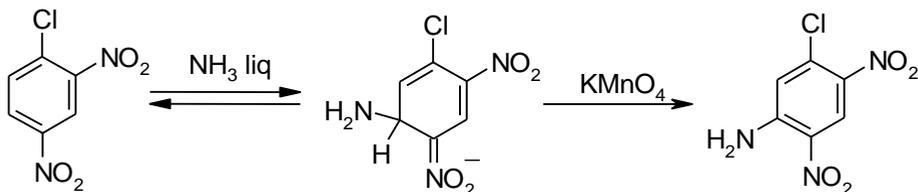
Nucleophiles resistant towards oxidation are exemplified by hydroxide anions and ammonia. In majority of text-books substitution of chlorine in *p*-chloronitrobenzene in the reaction with potassium hydroxide is presented as a typical example of nucleophilic aromatic substitution, S_NAr. This reaction proceeds at elevated temperature whereas at -35° C in liquid ammonia in the presence of oxygen reaction of nitrobenzene with KOH proceeds exclusively as ONSH [12].

Scheme 10. Reaction of OH⁻ anions with *p*-chloronitrobenzene: fast ONSH, slow S_NAr [17].



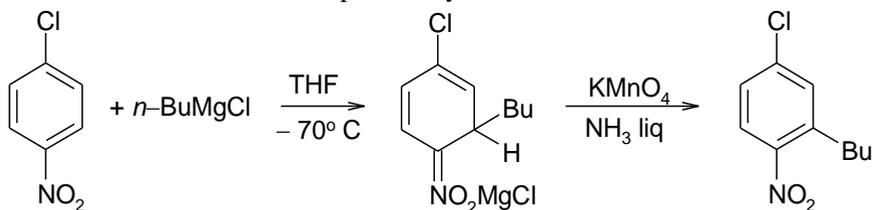
Liquid ammonia is a versatile solvent and moderately active nucleophile, resistant to oxidation able to form stable solutions of potassium permanganate. Introduction of highly electron-deficient arenes e.g. 2,4-dinitrochlorobenzene into such solutions results in fast formation of the σ^{H} adducts of ammonia that are subsequently oxidized to form product of ONSH 5-chloro-2,4-dinitroaniline. The oxidative nucleophilic substitution of hydrogen with ammonia even in such active chloro-dinitroarene proceeds faster than S_NAr of chlorine [13]. A solution of KMnO₄ in liquid ammonia is an efficient system for amination of a variety of electron deficient azines, so called oxidative Chichibabin reactions [14].

Scheme 11. Oxidative amination of 2,4-dinitrochlorobenzene proceeds faster than S_NAr [13].



Addition of primary alkylmagnesium halides to halonitroarenes proceeds selectively at positions occupied by hydrogen to form σ^H adducts. The addition is fast and irreversible process thus subsequent treatment of these adducts with a strong oxidant resulted in formation of products of ONSH - alkylated nitroarenes [15]. The most efficient oxidant for introduction of primary alkyl groups into nitroaromatic ring is a solution of permanganate in liquid ammonia [16].

Scheme 12. Oxidative nucleophilic alkylation of nitroarenes.

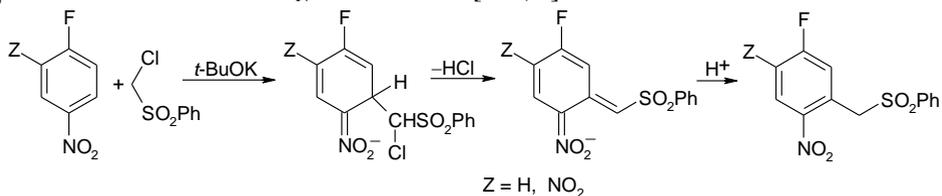


Due to irreversibility of the addition of the Grignard reagents to nitroarenes S_NAr of halogen in *ortho*- and *para*-halonitrobenzenes is not observed.

Removal of hydride anions from the σ^H adducts by external agents – oxidants is intuitively obvious process however somewhat limited. Looking for more general way of further conversion of the σ^H adducts we have found that σ^H adducts of α -halocarbanions to nitroarenes undergo rapid base induced β -elimination of hydrogen halide on the expenses of the ring hydrogen to form products of nucleophilic substitution of hydrogen [5, 17]. We propose the name vicarious nucleophilic substitution VNS, because halogen anions depart from the σ^H adducts instead of hydride anions so they act as vicarious leaving groups.

The most important feature of VNS is that in the reaction of α -halocarbanions with *ortho*- and *para*- halonitroarenes VNS of hydrogen is, as a rule, the only process, much faster than S_NAr of the ring halogens [5, 17]. For instance, carbanion of chloromethyl phenyl sulfone reacts with *p*-fluoronitrobenzene and even 2,4-dinitrofluorobenzene (the Sanger reagent) exclusively via VNS pathway.

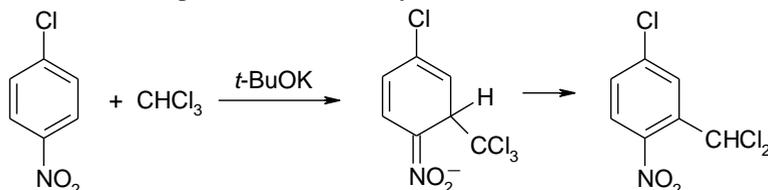
Scheme 13. VNS with α -chlorocarbanion proceeds via addition – base induced β -elimination faster than S_NAr of fluorine [17b, c].



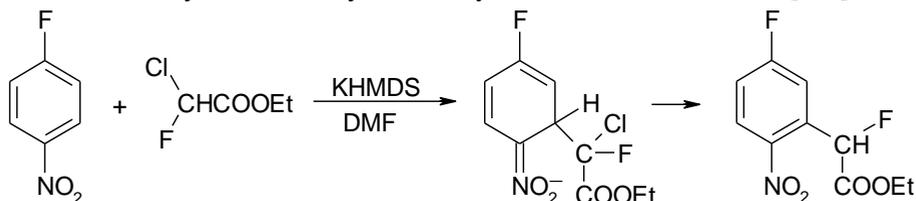
VNS is a general reaction in respect to nitroarenes and α -halocarbanions. Carbanions generated from α -haloalkyl aryl sulfones esters of α -haloacids, α -halonitriles, α -haloketones and even haloforms react with a variety of nitroarenes according to the addition- β -elimination pathway to give products of replacement of hydrogen with α -functionalized carbon substituents [5, 6, 17, 18].

α -Halocarbanions are usually unstable entities hence in some cases VNS proceeds more efficiently with carbanions that contain RO or RS as nucleofugal groups able to undergo base induced β -elimination. Versatility of VNS in respect to carbanions and nitroarenes is illustrated in schemes 11-14 [5, 17, 18].

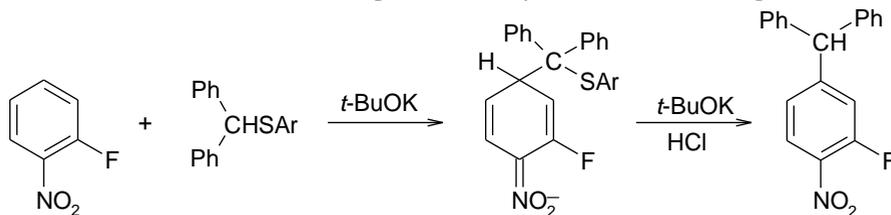
Scheme 14. Nucleophilic dichloromethylation of nitroarenes [18a].



Scheme 15. Synthesis of ethyl α -nitroaryl- α -fluoroacetate via VNS [18b].

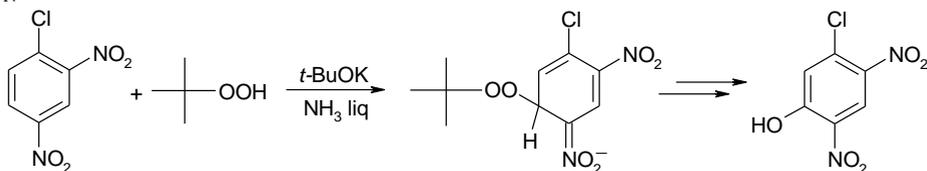


Scheme 16. VNS with sulfides proceeds via β -elimination of thiophenol [18c].



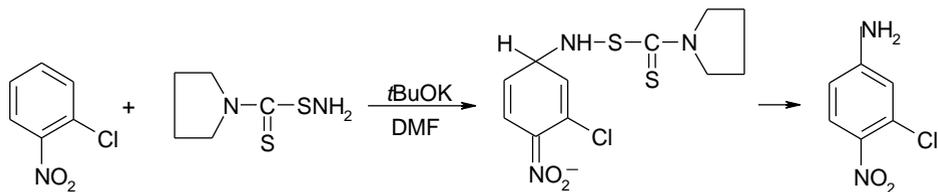
VNS proceeds also with *O*- and *N*-nucleophiles. For instance, *t*-butyl hydroperoxide reacts with 2,4-dinitrochlorobenzene in the presence of *t*-BuOK to form 2,4-dinitro-5-chlorophenol. The reaction proceeds via fast addition at position occupied by hydrogen followed by base induced β -elimination of *t*-butanol [19].

Scheme 17. VNS hydroxylation of 2,4-dinitrochlorobenzene is much faster than S_NAr .



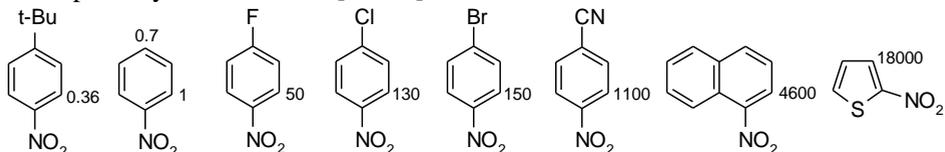
Similarly VNS amination of nitroarenes proceeds with a variety of aminating agents [20].

Scheme 18. Amination of *o*-chloronitrobenzene with sulfenamide.



Besides of great value of VNS for organic synthesis this reaction provides unambiguous proof of the corrected, general mechanistic picture of nucleophilic aromatic substitution. Substitution of halogens in *ortho*- and *para*-halonitrobenzenes is preceded by fast and reversible addition at positions occupied by hydrogen. VNS was also used as a tool for determination of effects of substituents and structural features on electrophilic activity of nitroarenes. Electrophilic activities of nitroarenes can be defined as rate constants of the addition of a standard nucleophile under standard conditions. Effects of substituents on rates of S_NAr in halonitroarenes was thoroughly studied [2], however the results, although useful for organic synthesis, cannot be considered as a measure of electrophilic activity of nitroarenes for two reasons: the rates of S_NAr depend on the nature of leaving groups e.g. fluorine vs, chlorine and particularly, because it is a secondary process, preceded by reversible formation of the σ^H adducts. Direct measurements of the absolute rate constants of the formation of the σ^H adducts is a difficult task because addition is a fast and reversible process thus we have determined relative rate constants of the addition using competitive experiments in which two nitroarenes competed for VNS with carbanion of chloromethyl phenyl sulfone as the standard nucleophile, under conditions that assure faster β -elimination of HCl than dissociation of the σ^H adducts. In these experiments position *ortho* in nitrobenzene was used as the standard [21, 22]. Value of the rate constants of the nucleophilic addition of selected nitroarenes are shown in scheme.

Scheme 19. Relative rate constants of the nucleophilic addition as measure of electrophilicity of nitroarenes [21, 22].



σ^H -Adducts of some nucleophiles under proper conditions can be converted into nitrosoarenes according to intramolecular redox stoichiometry. This third way of conversion of the σ^H adducts proceeds in protic media, upon action of Lewis acids or silylation. The most known examples are reactions of arylacetonitriles with nitroarenes and nitroheteroarenes in alcoholic KOH. Thus the reaction of phenylacetonitrile with *o*- and *p*-chloronitrobenzene in alcoholic solutions of KOH proceeds via initial addition of the carbanions at positions *p*- and *o*- respectively followed by conversion of the σ^H adducts into nitroso arenes that can be isolated in

tautomeric form of methylenequinones or react further to produce benzisoxazoles scheme 3 [4b, c].

Addition of a methinic carbanion of 2-phenylpropionitrile to nitroarenes proceeds at position *para* to form σ^H adducts. Silylation of these σ^H adduct, followed by elimination of silanol produces substituted nitrosobenzene that can be isolated in high yield [8].

Particularly interesting results, that convincingly confirm faster nucleophilic substitution of hydrogen than halogens, even fluorine, are reactions of anilines with *p*-halonitrobenzenes in the presence of strong base at low temperature. The initially formed σ^H adducts upon protonation form *o*-nitrosodiarylamines [23].

Scheme 20. Substitution of hydrogen by anilide anion in *p*-fluoronitrobenzene proceeds faster than S_NAr [23].

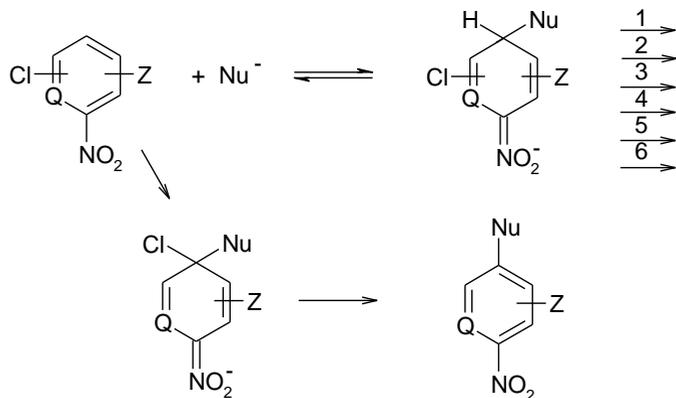


Under such conditions well known replacement of halogens by anilines proceeds much slower. It should be stressed that in text-books and monographs only S_NAr of halogen in these nitroarenes by anilines is mentioned.

Numerous examples of S_NArH in nitroarenes and particularly halonitroarenes have shown that these reactions are general and versatile tool in organic synthesis. They also provide unambiguous proof that addition of nucleophiles to halonitroarenes proceeds faster at positions occupied by hydrogen than halogen.

Besides of these three main pathways of conversion of the anionic σ^H adducts into products of nucleophilic substitution of hydrogen S_NArH , there are a few less known and general such as cine-substitution, tele-substitution etc. Thus general picture of nucleophilic aromatic substitution can be presented as in scheme 21.

Scheme 21. General picture of nucleophilic aromatic substitution.



The initial reaction between nucleophiles and halonitroarenes (carbo- and heterocyclic) is addition at positions occupied by hydrogen to form σ^H adducts. The rapidly formed σ^H adducts can be converted into products of S_NAr on many ways,

three of them are discussed in the paper. Only when due to structure of the nucleophiles and nitroarenes and conditions fast further conversion of the σ^H adducts does not proceed they dissociate and slower addition at positions occupied by halogen and S_NAr of halogens can proceed. It is therefore evident that S_NAr of halogens is preceded by reversible formation of the σ^H adducts and generally accepted mechanism of S_NAr should be corrected.

It is really surprising that in numerous kinetic studies of mechanism of nucleophilic aromatic substitution this situation was not discovered.

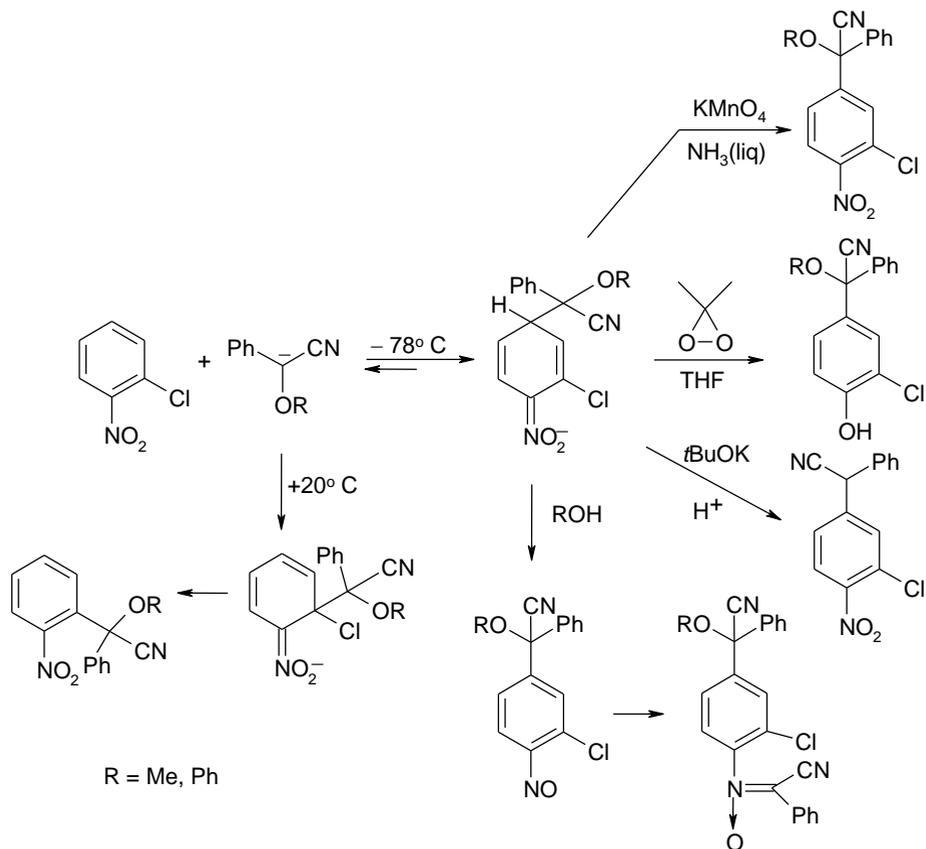
Moreover we have recently calculated energy profiles of the nucleophilic addition of carbanion of chloromethyl phenyl sulfone to nitrobenzene, *p*-chloro- and *p*-fluoronitrobenzenes and have found that calculated rates of nucleophilic addition at positions *ortho* of these *p*-halonitrobenzenes occupied by hydrogen are higher than at positions *para*, in good correlation with experimental results [24]. Recently published calculations of the relation of S_NAr and VNS reactions are also in full agreement with experimental results [25]. It should be mentioned that there are many reports of *ab initio* calculations of reactions between nucleophiles and halonitroarenes. It is really surprising that in these calculations only addition at positions occupied by halogens were considered. The additions at positions occupied by hydrogen and formation of the σ^H adducts, although proceeds via transition states of lower free energy was ignored [26]. Thus we can formulate a general mechanism of nucleophilic substitution in nitroarenes and other electron-deficient arenes.

The initial step is fast and reversible addition of nucleophiles at positions occupied by hydrogen. The produced σ^H adducts can be converted into products of S_NArH or dissociate, thus slower addition at positions occupied by halogens and S_NAr can proceed.

It should be stressed that thanks to proper understanding of the reaction pathways between nitroarenes and nucleophiles scope of nucleophilic aromatic substitution is expanded and embraces also electron-deficient arenes that do not contain leaving groups [27].

According to the general mechanism nucleophiles can react with halonitroarenes in a few ways depending on their nature and conditions, hence there are cases that the same pair of reactants can react in two or more ways. For instance, carbanions of α -methoxy and α -phenoxyphenylacetoneitriles can react with *o*-chloronitrobenzene in **five** different ways to give five products with high yields and selectivity (sic!) [28].

Scheme 22. Five different reactions of carbanions of α -alkoxyacetonitriles with *o*-chloronitrobenzene.

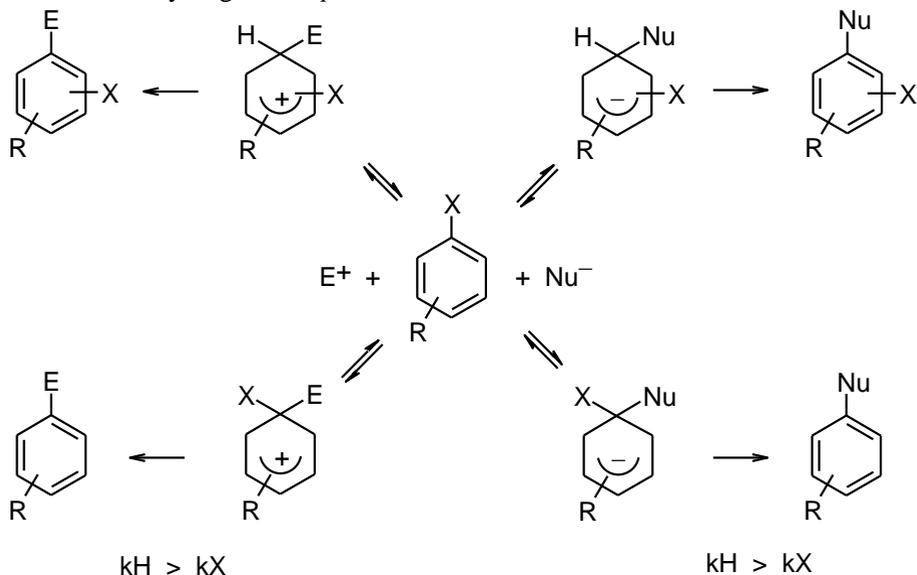


Full general corrected mechanism of nucleophilic aromatic substitution in electron deficient arenes is presented in recent short review [29].

The general mechanism of nucleophilic aromatic substitution is somewhat similar to mechanism of electrophilic substitution. Indeed addition of electrophilic agents to aromatic rings proceeds faster at positions occupied by hydrogen than those occupied by other substituents, nevertheless the latter addition mode often takes place. Initially formed cationic σ^H adducts undergo fast conversion into products of substitution via spontaneous departure of proton. This is the *normal* substitution. Cationic σ adducts of electrophiles at positions occupied by other substituents can also lose these substituents in cationic form to produce products of *ipso* substitution. Similar situation is in reactions of nucleophiles with electron-deficient arenes, particularly halonitroarenes. Fast addition proceeds at positions occupied by hydrogen to form σ^H adducts. Contrary to the cationic σ^H adducts from which spontaneous departure of proton proceeds rapidly, spontaneous departure of hydride anions from anionic σ^H adducts does not proceed, so a few indirect ways to remove the hydride anion were designed. Thus, provided such ways are available, substitution of hydrogen is the fast primary reaction hence it should be considered as *normal* process. On the other hand slower addition of nucleophiles at positions

occupied by halogens X is followed by fast departure of X^- from the σ^H adducts. Thus substitution of halogen is slower, secondary process – *ipso* substitution.

Scheme 23. Electrophilic and nucleophilic aromatic substitution – *normal* substitution of hydrogen and *ipso* – substitution of a substituent.

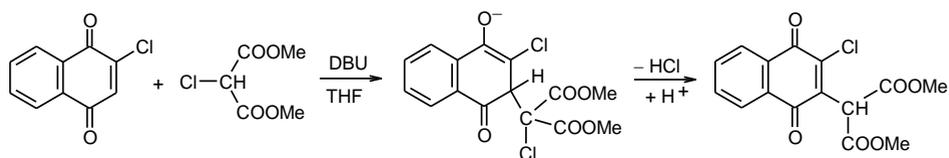


We certainly hope that the corrected general mechanism of nucleophilic aromatic substitution will find way to text-books and academic classrooms.

Observation that addition of nucleophiles to halonitroarenes proceeds, as a rule, faster at positions occupied by hydrogen leads to paradoxical conclusion that halogens in nitroaromatic rings protects positions they occupy against nucleophilic addition. This conclusion has found some applications e.g. in synthesis of indoles. Presence of Cl or Br in nitroaromatic rings activates the ring for VNS cyanomethylation and simultaneously protects positions they occupy against substitution, so synthesis of desired *o*-cyanomethyl nitroarenes proceeds in high yields and selectivity. Subsequent hydrogenation results in formation of indoles and can simultaneously remove of the protecting/activating halogen substituents [30].

Interestingly, similar relations the rates of the nucleophilic addition at positions occupied by hydrogen and chlorine were found in electron-deficient alkenes. For instance, ONSH and VNS in 2-chloronaphthoquinone with carbanions of dimethyl malonate and dimethyl chloromalonate proceeds faster than nucleophilic vinylic substitution of the chlorine [31].

Scheme 24. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen in chloronaphthoquinone [31].



Thorough kinetic measurements revealed that amines add to 2,5-dichlorobenzoquinone faster at positions occupied by hydrogen than chlorine [32].

Similarly addition of carbanions to esters of chlorofumaric and chloromaleic acids proceeds faster at positions occupied by hydrogen [33]. These results raise the question “does chlorine at electron-deficient sp^2 carbon indeed hinder (decelerate) nucleophilic addition?” Observations that in *o*- and *p*-chloronitroarenes, chloroquinones and chloromaleates addition at positions occupied by hydrogen proceeds faster than at those occupied halogens are insufficient to support this hypothesis, because halogens in the rings or in vicinal positions activate positions occupied by hydrogen towards nucleophilic addition, whereas hydrogen does not exert activating effects. To find unbiased answer of this question one should compare rates of the nucleophilic addition at position occupied by hydrogen and chlorine that are not affected by additional effects. In our opinion comparison of the rates of nucleophilic addition at positions *para* of nitrobenzene and *p*-chloronitrobenzene meet this criterion. Relation of rates of the addition at positions *para* of nitrobenzene and *p*-chloronitrobenzene of the methinic carbanion of 2-phenylpropionitrile (for steric reason it adds selectively at positions *para*) was determined using competitive experiments (ONSH versus S_NAr). It was found that the addition to nitrobenzene proceeds faster $k_H/k_{Cl} \approx 6$, thus chlorine indeed protects position it occupies against nucleophilic addition.

Conclusions

General, corrected mechanism of nucleophilic aromatic substitution in nitroarenes was formulated. According to this mechanism reactions between nucleophiles and nitroarenes are not limited to replacement of leaving groups e.g. halogens, but can proceed as nucleophilic replacement of hydrogen. Moreover it was documented that nucleophilic substitution of hydrogen proceeds faster than substitution of halogens thus one can consider that nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes is the fast, primary “normal” reaction whereas conventional substitution of halogen secondary “*ipso*” substitution. In this respect there is a peculiar analogy between electrophilic and nucleophilic aromatic substitution.

Reactions of nucleophiles with nitroarenes form therefore very rich chapter of aromatic chemistry. It was shown that, against to the common believe, chlorine at electron-deficient sp^2 carbon centers decelerates nucleophilic addition at this positions.

Acknowledgments

This work was supported by the National Science Centre (Grant No. UMO-2014/15/B/ST5/021800).

ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼ ՏԵՂԱԿԱԼՈՒՄ ՆԻՏՐՈԱՐԵՆՆԵՐՈՒՄ. ԸՆԳՏԱՆՈՒՐ ՄԵԽԱՆԻԶՄ

ՄԻՉԻՍԼԱՎ ՄԱԿՈՇԱԿ

Փորձարարական հետազոտությունները և տեսական հաշվարկները ցույց են տվել, որ ընդունված նուկլեոֆիլ արոմատիկ տեղակալման մեխանիզմը ճշտագրության կարիք ունի: Հողվածում սահմանված է նիտրոարեններում նուկլեոֆիլ արոմատիկ տեղակալման ճշտագրված ընդհանուր մեխանիզմը: Համաձայն ուսուցիչայի, այդ մեխանիզմի նուկլեոֆիլների և նիտրոարենների միջև ընթացող փոխազդեցությունները սկսվում են նուկլեո-

Ֆիլների առաջնահերթ արագ ընթացող միացմամբ այն դիրքերում, որոնք զբաղեցված են ջրածնի ատոմներով: Առաջացած σ^H -ադուկտները կարող են փոխարկվել ջրածնի փոխանակման արգասիքների մի քանի ճանապարհներով: Այն դեպքերում, երբ նման փոխարկումները անհնարին են, σ^H -ադուկտները դիտարկվում են և σ^X -ադուկտների դանդաղ առաջացումը բերում է հալոգենների տեղակալմանը *S_NAr* մեխանիզմով: Բացի այդ, արձանագրվել է, որ ջրածնի նուկլեոֆիլ տեղակալումը ընթանում է ավելի արագ, քան հալոգենների տեղակալումը: Կարելի է համարել, որ ջրածնի նուկլեոֆիլ տեղակալումը նիտրոարեններում արագ ընթացող առաջնային նորմալ ռեակցիա է, մինչ դեռ հալոգենների սովորական «իփսո»-տեղակալումը՝ երկրորդական է:

Այսպիսով, բացահայտվել են մեխանիստիկական նմանություններ էլեկտրոֆիլ և նուկլեոֆիլ արոմատիկ տեղակալման ռեակցիաների միջև:

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В НИТРОАРЕНАХ. ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ

МИЧИСЛАВ МАКОША

Институт органической химии Польской академии наук
Ул. Каспрчака, 44/52, 01-224, Варшава, Польша

Экспериментальные исследования и теоретические расчеты показали, что общепринятый механизм нуклеофильного ароматического замещения нуждается в корректировке. В статье сформулирован общий скорректированный механизм нуклеофильного замещения в нитроаренах. В соответствии с этим механизмом реакции между нуклеофилами и нитроаренами протекают путем первоначального быстрого присоединения нуклеофилов в позиции, занятых водородом, а σ^H -аддукты могут превратиться в продукты нуклеофильного замещения водорода несколькими путями. Когда эти способы недоступны, аддукты σ^H диссоциируют, и медленное образование аддуктов σ^X ведет к конвенциональному замещению галогенов по механизму *S_NAr*. Кроме того, зарегистрировано, что нуклеофильное замещение водорода протекает быстрее, чем замещение галогенов, поэтому можно считать, что нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах является быстрой первичной «нормальной» реакцией, тогда как обычное замещение галогенов («*ipso*»-замещение) — вторично.

Таким образом, выявлены механистические аналогии между реакциями электрофильного и нуклеофильного ароматического замещения.

REFERENCES

- [1] Klumpp D.A. Chapter 1 in *Arene Chemistry; Reaction Mechanism and Methods for Aromatic Compounds*; Mortier, J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2016; b) *March's Advanced Organic Chemistry 6th Ed.* Wiley Interscience 2007, p. 706.
- [2] Miller J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*; Elsevier: Amsterdam, 1968; b) Terrier F. *Nucleophilic Aromatic Displacement*; Verlag Chemie: Weinheim, 1991; c) Crampton M.R. Chapter 6 in *Arene Chemistry; Reaction Mechanism and Methods for Aromatic Compounds*; Mortier, J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2016, p. 131.

- [3] *Bunnett J.F., Zahler R.E.* // *Chem. Rev.*, 1951, v. 49, p. 273.
- [4] (a) *von Richter V.* // *Chem. Ber.*, 1871, v. 4, p. 21; b) *Davis R.B., Pizzini L.C.* // *J. Org. Chem.*, 1960, v. 25, 1884; c) *Davis R.B., Pizzini L.C., Bara J.* // *J. Org. Chem.*, 1961, v. 26, p. 4270.
- [5] *Mąkosza M., Winiarski J.* // *Acc. Chem. Res.*, 1987, v. 20, p. 282.
- [6] *Mąkosza M.* // *Chem. Soc. Rev.*, 2010, v. 39, p. 2855; b) *Mąkosza M.* // *Chem. Eur. J.*, 2014, v. 20, p. 5536; c) *Mąkosza M., Wojciechowski K.* // *Chem. Rev.*, 2004, v. 104, p. 2631.
- [7] *Chupakhin O.N., Charusin V.N.* // *Tetrahedron Lett.*, 2016, v. 57, p. 2665; b) *Chupakhin O.N., Charusin V.N.* // *Pure Appl. Chem.*, 2017, v. 89, p. 1195.
- [8] *Mąkosza M., Staliński K.* // *Chem. Eur. J.*, 1997, v. 3, p. 2025.
- [9] *Mąkosza M., Sulikowski D.* // *J. Org. Chem.*, 2009, v. 74, p. 3827; b) *Mąkosza M., Surowiec M., Szczepańska A., Sulikowski D., Maltsev O.* // *Synlett*, 2007, p. 470.
- [10] *Mąkosza M., Sypniewski M.* // *Tetrahedron*, 1994, v. 50, p. 4913; b) *Moskalev, N., Barbasiewicz M., Mąkosza M.* // *Tetrahedron*, 2004, v. 60, p. 347; c) *Xu, Q.-L., Gao, H., Yousufuddin M., Ess D.H., Kürti L.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, v. 135, p. 14048.
- [11] *Adam W., Mąkosza M., Staliński K., Zhao C.G.* // *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4390.
- [12] *Malykhin E.V., Kolesnichenko G.A., Shteingarts V.D.* // *Zh. Org. Khim.*, 1985, v. 21, p. 1150.
- [13] *Szapkiewicz B., Grzegorzec M.* // *Zh. Org. Khim.*, 2004, v. 40, p. 869.
- [14] *van der Plas H.C., Woźniak M.* // *Croat. Chem. Acta*, 1986, v. 59, p. 33.
- [15] *Bertoli G.* // *Acc. Chem. Res.*, 1984, v. 17, p. 109.
- [16] *Mąkosza M., Surowiec M.* // *J. Organomet. Chem.*, 2001, v. 624, p. 167.
- [17] *Goliński J., Mąkosza M.* // *Tetrahedron Lett.* 1978, v. 19, p. 3495; (b) *Mąkosza M., Glinka T.* // *J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 3860; (c) *Mąkosza M., Stalewski J.* // *Liebigs Ann. Chem.*, 1991, p. 605.
- [18] *Mąkosza M., Owczarczyk Z.* // *J. Org. Chem.*, 1989, v. 54, p. 5094; (b) *Czaban-Jóźwiak J., Loska R., Mąkosza M.* // *J. Org. Chem.*, 2016, v. 81, p. 11751; (c) *Mąkosza M., Surowiec M., Voskresensky S.* // *Synthesis*, 2000, p. 1237.
- [19] *Mąkosza M., Sienkiewicz K.* // *J. Org. Chem.*, 1998, v. 63, p. 4199.
- [20] *Katritzky A.R., Laurenzo K.S.* // *J. Org. Chem.*, 1998, v. 53, p. 3978; (b) *Mąkosza M., Bialecki M.* // *J. Org. Chem.*, 1998, v. 63, p. 4878.
- [21] *Błażej S., Mąkosza M.* // *Chem. Eur. J.*, 2008, v. 14, p. 11113.
- [22] *Seelinger F., Błażej S., Bernhardt S., Mąkosza M., Mayr H.* // *Chem. Eur. J.*, 2008, v. 14, p. 6108.
- [23] *Wróbel Z., Kwast A.* // *Synthesis*, 2010, p. 3865.
- [24] *Błaziak K., Danikiewicz W., Mąkosza M. J.* // *Am. Chem. Soc.*, 2016, v. 138, p. 7276.
- [25] *Stenlid J.H., Brinck T.* // *J. Org. Chem.*, 2017, v. 82, p. 3072.
- [26] *Contreras R., Campodónico P.R., Ormazábal-Toledo R.* Chapter 7 in *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; Mortier, J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2016; p. 175.
- [27] *Mąkosza M.* Chapter 11 in *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; Mortier, J., Ed. John Wiley & Sons, Inc: 2016; p 269.
- [28] *Mąkosza M., Sulikowski D.* // *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, p. 6887.
- [29] *Mąkosza M.* // *Synthesis*, 2017, p. 3247.
- [30] *Mąkosza M., Danikiewicz W., Wojciechowski K.* // *Liebigs. Ann. Chem.*, 1998, p. 203.
- [31] *Makosza M., Nizamov S.* // *Tetrahedron*, 2001, v. 57, p. 9615.
- [32] *Guo X., Mayr H.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, v. 136, p. 11499.
- [33] *Mąkosza M., Nizamov S., Kwast A.* // *Tetrahedron*, 2004, v. 60, p. 5413.

**СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННОЙ
(S)-2-АМИНО-5-(4-ФТОРФЕНИЛ)ПЕНТ-4-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ
И ЕЕ α -АЛЛИЛЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА**

З. З. МАРДИЯН^{а,б}, А. Ф МКРТЧЯН^{а,б}, А. О. ЦАТУРЯН^{а,б} и А. С. САГЯН^{а,б}

а) Научно-производственной центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654180, E-mail: saghyan@ysu.am

б) Ереванский государственный университет

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

Поступило 27 XII 2017

С применением реакции кросс-сочетания Хека осуществлена конденсация 4-фторбром-бензола с этиленовой группой аллилглицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном. Посредством же C- α -алкилирования полученного комплекса аллилбромидом удалось асимметрично внедрить в α -положение аминокислотного остатка аллилную группу. Кислотным разложением диастереомерных смесей алкилированных комплексов и ионообменной деминерализацией гидролизата были получены новые энантиомерно обогащенные небелковые α -аминокислоты – (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота и (S)-2-амино-2-аллил-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота с энантиомерной чистотой (*ee*) >99%.

Рис. 2, табл. 1, библиографических ссылок 14.

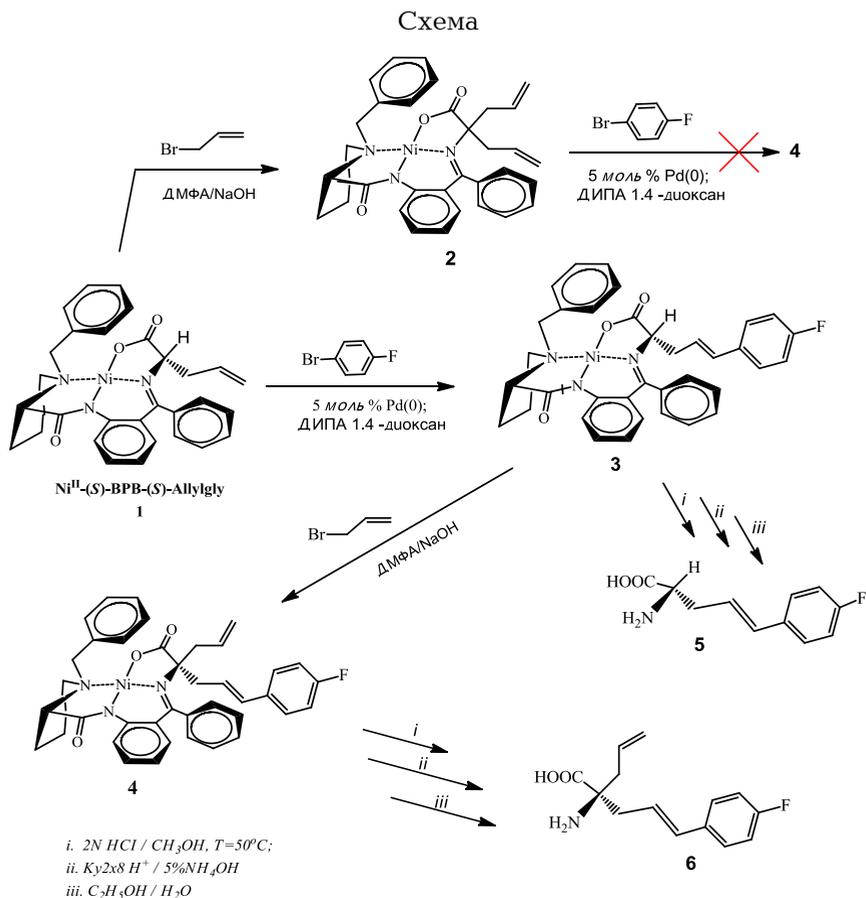
Оптически активные аминокислоты являются фундаментальными блоками для синтеза широкого спектра биологически активных соединений, фармацевтических препаратов и агрохимикатов [1]. Особенно актуальной задачей представляется развитие химии терапевтических пептидов и белков, содержащих фрагменты небелковых (S)- и (R)- α -аминокислот, которые как необратимые ингибиторы ферментов являются мишенями для создания новых лекарств [2]. В ряду небелковых аминокислот определенный интерес представляют α -алкилзамещенные производные природных α -аминокислот, обладающие сильной антигипертензивной, антисептической, противоопухолевой активностью [3], в

частности, галогензамещенные в ароматическом кольце α -алкилированные аналоги фенилаланина [4,5]

В последнее время в сфере фармацевтической промышленности резко возрастает интерес к ненасыщенным аминокислотам с содержанием ацетиленовой, аллильной, винильной и других ненасыщенных групп в боковом радикале, которые обладают сильным ингибирующим действием по отношению к металлопротеазам и другим ферментам [6,7].

К сожалению, в литературе описано лишь ограниченное количество ненасыщенных аминокислот природного происхождения и их синтетических аналогов, рацематов [8,9].

Настоящая работа посвящена синтезу двух новых энантимерно обогащенных небелковых аминокислот, содержащих в боковом радикале аллильную или галогензамещенную фенильную группу – (*S*)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислота и ее α -аллилзамещенный аналог (*S*)-2-амино-2-аллил-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислоты.



В качестве исходного аминокислотного синтона был использован плоско-квадратный Ni^{II}-комплекс основания Шиффа аллилглицина и

хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона (**1**). В качестве алкилирующих агентов использовался аллилбромид, а для реакции кросс-сочетания – 4-фторбромбензол.

Реакция кросс-сочетания Хека 4-фторбензола с этиленовым остатком комплекса **1** проводилась в среде 1,4-диоксана в присутствии диизопропиламина (DIPA) в качестве основания и Pd(PPh₃)₄ (палладий тетракис(трифенилфосфина)) в качестве катализатора. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CH₃COCH₃ (4/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и появлению следов продукта конденсации комплекса **3** с относительно большим значением R_f на силикагеле. Полученный комплекс **3** был использован как для выделения целевой аминокислоты – (*S*)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты (**5**), так и для дальнейшего внедрения аллильной группы в α-положение его аминокислотного фрагмента.

Реакция C_α-алкилирования аминокислотного остатка комплекса **3** аллилбромидом проводилась в условиях основного катализа в среде ДМФА в присутствии NaOH при комнатной температуре. Реакция тестировалась в средах ДМФА/КОН, ДМФА/NaOH, ТГФ/NaOH при разных температурах (20-60°C) и в разных стехиометрических соотношениях субстрата (комплекса **3**), алкилирующего агента и основания. Наилучшие результаты как с точки зрения выходов конечных продуктов, так и по стереоселективности реакции были получены в среде ДМФА/NaOH при комнатной температуре и при соотношении субстрат / основание / алкилирующий агент = 1/2/1.5. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты C_α-алкилирования комплекса **3 аллилбромидом в разных условиях***

№ оп	Br-CH ₂ -CH=CH ₂ , экв.	Растворитель	Основание, экв.	Время, мин	T, °C	(S,S)/(S,R) (%)**	Хим. выход, (%)***
1	1.2	ДМФА	NaOH (3)	60	60	93/7	30
2	2	ДМФА	NaOH (3)	60	60	94/6	36
3	2	ДМФА	NaOH (3)	90	45	92	42
4	2	ДМФА	КОН (2)	60	60	–	25
5	1.2	ДМФА	КОН (2)	120	45	85/15	28
6	1.2	ДМФА	КОН (2)	120	20	86.8/13.2	32
7	1.2	ТГФ	NaOH (3)	180	20	–	< 10
8	1.2	1,4-диоксан	NaOH (3)	180	60	–	< 20
9	1.2	ДМФА	NaOH (2)	120	20	95.4/4.6	72
10	1.2	ДМФА	NaOH (2)	60	60	95/5	56

* – Реакции проводили в атмосфере аргона, ** – соотношение диастереомеров определяли на основании данных ТСХ и ЯМР ¹H (оп. 6 и 9), *** – химический выход рассчитывали на основании данных ТСХ и

выделенного количества алкилированного комплекса (после кристаллизации из метанола).

За ходом реакции C_α -алкилирования комплекса **3** следили методом ТСХ (SiO_2 , $CH_3COOC_2H_5/CH_3COCH_3=3/1$) по исчезновению следов исходного комплекса **3** и появлению следов диастереомеров комплекса **4**. C_α -Алкилирование аминокислотного остатка комплекса **3** является кинетически контролируемым процессом, в результате которого образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продукта алкилирования **4** с большим избытком (*S,S*)-диастереомера с меньшим значением R_f на силикагеле. Индивидуально чистые отдельные диастереомеры были выделены методом препаративной ТСХ (SiO_2 , 20×30 см, $CHCl_3/CH_3COCH_3 = 2/1$). Их строение и абсолютная конфигурация были исследованы и установлены современными физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка диастереомерных комплексов была установлена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других аминокислот [10]. Диастереоселективность реакции (соотношение диастереомеров) определяли методами ТСХ (SiO_2 , $CH_3COOC_2H_5/CH_3COCH_3=5/1$) и ЯМР 1H по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплекса **4**, полученного в результате реакции диастереомерной смеси (до хроматографирования). Диастереомерный избыток основного (*S,S*)-диастереомера комплекса **4** определялся методом хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, выделенной из кислотного гидролизата диастереомерной смеси комплекса **4** (до хроматографирования) – *de* 90,8%. Соотношение диастереомеров приведено в таблице.

Исследовалась также возможность получения комплекса **4** или его *бис*-алкилированного аналога посредством кросс-сочетания 4-фторбромбензола с этиленовыми остатками алильных групп в Ni^{II} -комплексе основания Шиффа (*S*)-BPB и ахиральной аминокислоты α,α' -диаллилглицина (**2**). Этот комплекс был синтезирован путем повторного C_α -алкилирования остатка (*S*)- α -аллилглицина комплекса **1** аллилбромидом.

Реакция кросс-сочетания комплекса **2** тестировалась в разных условиях и соотношениях субстрата, катализатора и алкилирующего агента. Однако результаты были отрицательными, поскольку не наблюдалось их образования как комплекса **4**, так и его *бис*-алкилированного аналога.

Выделение и очистка целевых аминокислот **5** и **6** из диастереомерных смесей алкилированных комплексов **3** и **4** были осуществлены по стандартной методике [11-13]. Строение и абсолютная конфигурация синтезированных новых аминокислот **5** и **6** были установлены со-

временными методами физико-химического анализа, энантиомерная чистота (ee) определялась методом хирального ВЭЖХ (см. рис.).

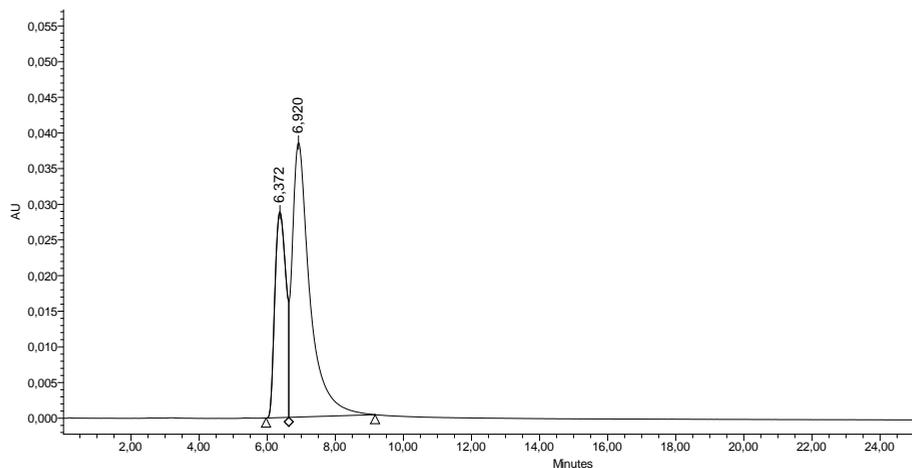


Рис. 1. Хроматограмма энантиомерного анализа образца (S) и (R)- 2-амино-4-(4-фторфенил)бут-3-еновой кислоты.

На рис. 1 приведена хроматограмма энантиомерного анализа (S) и (R)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновых кислот в реакционной смеси, соотношение энантиомеров составляет (S)/(R) 31.65/68.35

Идентификацию отдельных энантиомеров проводили по времени их удерживания (рис. 2).

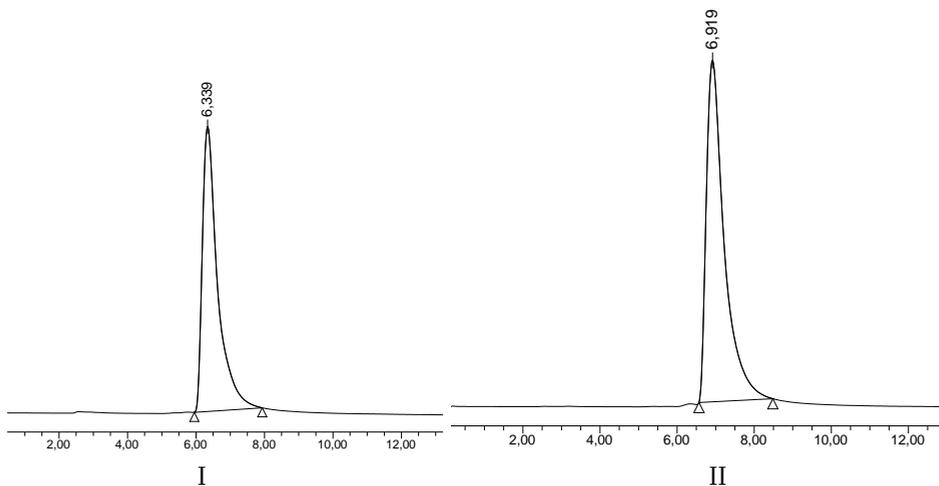


Рис. 2. Время удерживания отдельных энантиомеров 2-амино-4-(4-фторфенил)пент-3-еновой кислоты. I-(S), II-(R).

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан метод синтеза двух новых энантиомерно чистых небелковых аминокислот, содержащих ненасыщенную аллильную и галогензамещенную фенильную группы в боковом радикале (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-

еновой кислоты (**5**) и (*S*)-2-аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты (**6**).

Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборе "Mercury-300" Varian (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-3412". Для определения энантиомерной чистоты аминокислот использовали жидкостной хроматограф "Waters 2695 Separations Module" (США) с ультрафиолетовым детектором "Waters 2487", колонку для разделения энантиомеров небелковых аминокислот "Diaspher-110-Chirasel-E-PA" 6.0 мкм 4.0×250 мм, растворители (элюенты) фирмы "Sigma-Aldrich" со степенью чистоты > 99.99%.

В ходе работы использовались $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, 4-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, глицин, CH_3OH , $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 10\text{H}_2\text{O}$, NaOH , KOH , ТГФ, ДМФА, CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, CHCl_3 , NH_4OH , ионообменная смола Ку-2х8, диизопропиламин (DIPA), 1,4-диоксан, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ производства фирм «Aldrich» и «Реахим».

Комплекс **1** синтезирован согласно [14].

С α -Алкилирование комплекса 1. 5 г (9.3 ммоль) комплекса **1** растворяли в 50 мл ДМФА, при перемешивании и комнатной температуре добавляли 1.1 г (27.9 ммоль) NaOH и 0.96 мл (11.1 ммоль) аллилбромид. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOEt}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , добавляли 10 мл воды и перемешивали в течение 30 мин, осадок комплекса **2** фильтровали и кристаллизовывали из метанола. Небольшую часть осадка комплекса **2** (~1 мл) хроматографировали [SiO_2 , 20×30 см $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2/1)]. Структура комплекса **2** установлена современными спектральными методами.

Комплекс 2. Выход 89%, т. пл. 203-204°C. Найдено, %: С 68.52; Н 5.77; N 7.28. $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: С 68.53; Н 5.75; N 7.27. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.96-2.12 (м, 2 H, $\gamma\text{-H}_\alpha$ Pro); 2.19 (ддт, 1 H, $J=14.5$, $J=6.6$, $J=1.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.33-2.54 (м, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ и $\beta\text{-H}_\alpha$ Pro); 2.62-2.73 (м, 1 H, $\beta\text{-H}_\beta$ Pro); 3.25-3.42 (м, 1 H, $\gamma\text{-H}_\beta$ Pro); 3.40 (дд, 1 H, $J=10.7$, $J=5.9$ $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.58 (д, 1 H, $J=12.5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 3.65-3.72 (м, 1 H, $\delta\text{-H}_\beta$ Pro); 4.38 (д, 1 H, $J=12.5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 5.24(ддт, 1 H, $J=17.2$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.31 (ддт, 1 H, $J=10.5$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.38 (ддт, 1 H, $J=17.1$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.49 (ддт, 1 H, $J=10.3$, $J=1.6$, $J=1.2$, $=\text{CH}_2$); 5.80 (ддт, 1 H, $J=17.1$, $J=10.5$, $J=6.6$, $=\text{CH}$); 6.62 (ддт, 1 H, $J=17.2$, $J=10.3$, $J=6.6$, $=\text{CH}$); 6.57-6.63 (м, 2 H, 3.4-H, C_6H_4), 7.05-7.09 (м, 1 H, Ar); 7.11 (ддд, 1 H, $J=8.7$, $J=5.5$, $J=3.0$, C_6H_4); 7.22-7.28 (м, 1 H, Ar); 7.37-7.54 (м, 6 H, Ar); 7.95 (д, 1 H, $J=8.7$, Ar); 8.16-8.21 (м, 2 H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 23.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 30.9 ($\beta\text{-CH}_2$ Pro); 42.5 и 44.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 57.8 ($\delta\text{-CH}_2$, Pro); 64.2 ($\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 70.9 ($\alpha\text{-CH}$ Pro); 81.7 ($\underline{\text{C}}$

Allil₂), 119.0, 119.7 (=CH₂); 120.7 (C-4 C₆H₄); 124.3 (CH-6 C₆H₄); 127.2, 127.9 128.0, 128.6, 128.7 (CH-Ar); 129.0 (3,3'-CHPh); 129.1, 129.8, 131.6(CH-Ar); 131.7 (2,2'-CHPh); 132.4, 132.7, 133.2 (CH-Ar); 134.3, 136.8, 141.9 (C); 172.8 (C=N-), 180.6, 180.8 (C=O).

Кросс-сочетание Хека комплекса 1. В атмосфере инертного аргона 5 г (9.3 ммоль) комплекса **1** растворяли в 50 мл 1,4-диоксана, добавляли 0.53 г (0.46 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 1.3 мл (1.1 ммоль) 4-фторбромбензола и 2.5 мл диизопропиламина, смесь перемешивали в атмосфере Ar при 100°C. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOEt/CH₃COCH₃ (4/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь фильтровали, из фильтрата экстрагировали комплекс хлористым метиленом и концентрировали под вакуумом. Полученный комплекс **3** дополнительно очищали колоночной хроматографией [SiO₂, 3 × 20 см, CH₃COOEt/ CH₃COCH₃ (4/1)] и кристаллизовали из метанола. Структура комплекса **3** установлена спектральными методами.

Комплекс 3. Выход 83%, т. пл. 121-123°C. [α]_D²⁰ + 2097 (CH₃OH). Найдено, %: С 68.38; Н 5.09; N 6.66. C₃₆H₃₂FN₃NiO₃. Вычислено, %: С 68.38; Н 5.10; N 6.65. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.56-1.69 (м, 1H, γ-H Pro); 1.97 (т_д, 1H, J=10.7, J=6.3, δ-H Pro); 2.15-2.35 (м, 2H, β,γ -H Pro); 2.48 (д_т, 1H, J=14.0, J=6.4) & 2.62 (д_{дд}, 1H, J=14.0, J=7.5, J=4.0, CH₂CH=CH); 2.87-3.01 (м, 1H, β-H Pro); 3.33 (д_д, 1H, J=10.3, J=6.7, α-H Pro); 3.43 (д_{дд}, 1H, J=10.7, J=6.5, J=2.4, δ-H Pro); 3.55 (д, 1H, J=12.6, CH₂ Ph); 4.11 (д_д, 1H, J=6.4, J=4.0, CHCH₂CH=CH); 4.37 (д, 1H, J=12.6, CH₂ Ph); 6.48 (д, 1H, J=15.8, CH=CHC₆H₄F); 6.62 (д_т, 1H, J=15.8, J=7.5, CH₂CH=CH); 6.62-6.70 (м, 2H, H³,H⁴ C₆H₄); 6.97-7.06 (м, 3H, CH_{Ar}); 7.13-7.21 (м, 2H); 7.29-7.36 (м, 3H, CH_{Ar}); 7.39-7.56 (м, 5H, CH_{Ar}); 7.99-8.03 (м, 2H, H^{2,2'} Ph); 8.22 (д_д, 1H, J= 8.8, 1.1, H⁶ C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 23.4 (γ-CH₂ Pro); 30.8 (β-CH₂ Pro); 37.8 (CH₂); 57.2 (δ-CH₂ Pro); 63.3 (CH₂Ph); 70.4 (α-CH Pro); 70.7 (CH₂CH=CH); 115.6 (д, J_{C,F}= 21.6, 2CH, C₆H₄F); 120.7 (CH⁴ C₆H₄); 123.5 (д, J=2.1, =CH); 123.7 (CH⁶ C₆H₄); 126.4; 127.3 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 128.5; 128.6 (CH); 128.9 (2CH); 129.0 (CH); 129.2 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (2CH); 131.9 (д, J_{C,F}=2.7, C₆H₄F); 132.2; 132.30 (C_{Ar}); 132.5 (CH); 133.3 (C_{Ar}); 133.5 (д, J_{C,F}=6.7, 2CH C₆H₄F); 134.4; 142.9 (C_{Ar}); 162.5 (д, J=247.5, CF); 171.1 (C=N-); 178.7; 180.3 (C=O).

C_α-Алкилирование комплекса 3. 5 г (7.9 ммоль) комплекса **3** растворяли в 50 мл ДМФА, при комнатной температуре и при перемешивании добавляли 0.63 г (15.8 ммоль) NaOH и 0.82 мл (9.5 ммоль) аллилбромид. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOEt/CH₃COCH₃ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH₃COOH, фильтровали, фильтрат экстрагировали хлороформом, хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Полученный концентрат подвергали

колоночной хроматографии [SiO₂, 3 × 20 см, CH₃COOC₂H₅/CH₃COCH₃ (3/1)] с меньшим значением R_f на силикагеле, фракцию концентрировали под вакуумом и кристаллизовывали комплекс **4** из метанола.

Комплекс 4. Выход 70%, т. пл. 131-132⁰С. Найдено, %: С 69.65; Н 5.39; N 6.26. C₃₉H₃₆FN₃NiO₃. Вычислено, %: С 69.66; Н 5.40; N 6.25. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.94-2.11 (м, 2H, γ,δ-H Pro); 2.26 (дд, 1H, J=14.7, J=6.8, CH₂CH=CH); 2.41-2.67 (м, 5H₁); 3.29-3.46 (м, 1H, γ-H Pro); 3.36 (дд, 1H, J=10.8, J=5.9, α-H Pro); 3.42 (д, 1H, J=12.5, CH₂Ph); 3.65-3.74 (м, 1H, δ-H Pro); 4.36 (д, 1H, J=12.5, CH₂Ph); 5.40 (дк, 1H, J=17.0, J=1.3, =CH₂); 5.51 (дк, 1H, J=10.3, J=1.3, =CH₂); 6.07 (дт, 1H, J=15.9, J=6.8, CH₂CH=CH); 6.49 (д, 1H, J=15.9, CH₂CH=CH); 6.55-6.62 (м, 2H, H³,H⁴ C₆H₄); 6.65 (ддт, 1H, J=17.0, J=10.3, J=6.7, =CH All); 6.97-7.17 (м, 7H, CH_{Ar}); 7.39-7.54 (м, 6H, CH_{Ar}); 7.85 (д, 1H, J=8.6, H⁶ C₆H₄); 8.05-8.10 (м, 2H, H²,H^{2'} Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 23.3 (γ-CH₂ Pro); 30.9 (β-CH₂ Pro); 42.3 (CH₂); 43.3 (CH₂); 58.1 (δ-CH₂ Pro); 64.1 (CH₂Ph); 70.5 (α-CH Pro); 82.1 (CCH₂CH=CH); 115.6 (д, J_{C,F}=21.6, 2CH, C₆H₄F); 119.8 (=CH); 120.7 (CH⁴ C₆H₄); 123.3 (д, J=2.1, =CH); 124.3 (CH⁶ C₆H₄); 127.2 (CH); 127.8 (CH); 127.9 (CH); 128.0 (CH); 128.1 (CH); 128.5; 128.6 (CH); 128.8 (2CH); 129.0 (CH); 129.8 (CH); 131.5 (2CH); 131.6 (CH); 132.6 (CH); 133.0 (д, J_{C,F}=8.2, 2CH, C₆H₄F); 133.6 (д, J_{C,F}=3.4, C₆H₄F); 134.1; 136.8; 141.9 (C_{Ar}); 162.4 (д, J=247.2, CF); 172.8 (C=N-); 180.5; 180.7 (C=O).

Выделение аминокислот 5 и 6. Выделение целевых аминокислот из алкилированных комплексов **3** и **5** проводили по стандартной методике [17]. К диастереомерной смеси алкилированных комплексов **3** или **5** добавляли 50 мл CH₃OH и при перемешивании и нагревании до 50⁰С к смеси добавляли 50 мл водного раствора 2N HCl. После исчезновения характерного для комплексов красного цвета из смеси фильтрацией выделяли исходный хиральный вспомогательный реагент (S)-BPB в виде гидрохлорида. Фильтрат экстрагировали 20 мл хлороформа (для извлечения остатков BPB). Водную фракцию подвергали ионообменной очистке с применением катионообменной смолы Ку-2 × 8 в H⁺ форме (элюент 6% NH₄OH), аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водного этанола (1:1). Получили (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновую кислоту (**5**) и (S)-2-аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновую кислоту (**6**), соответственно. Структура и абсолютная конфигурация установлены спектральными методами.

(S)-2-Амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота (5). Выход 79%, т. пл. 234-235⁰С. Найдено, %: С 63.16; Н 5.77; N 6.71. C₁₁H₁₂FN₂O₂. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.78; N 6.69. Спектр ЯМР ¹H (DMSO + CF₃COOD δ, м.д., Гц): 2.65-2.82 (м, 2H, CH₂CH=CH); 3.95 (т 1H, J=5.7, CHCH₂CH=CH); 6.10 (дт, 1H, J=15.7, J=7.3, CH₂CH=CH); 6.48 (д, 1H, J=15.7, CH₂CH=CH); 6.95-7.03 (м, 2H, 2,6-CH C₆H₄F); 7.33-7.40 (м, 2H, 3,5-CH C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 33.4 (CH₂); 52.2 (CNH₂); 115.2 (д, J=21.6, 2,6-CH C₆H₄F);

122.5 (CH₂CH=CH); 127.4 (CH₂CH=CH) 128.0 (Δ, J=8.0, 3,5-CH C₆H₄F); 133.2 (Δ, J=3.2, 4-C C₆H₄F); 161.9 (Δ, J=245.3 1-C C₆H₄F); 170.2 (C=O).

(S)-2-Аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота (6). Выход 78%, т. пл. 268-269⁰C. Найдено, %: С 67.42; Н 6.43; N 6.41. С₁₄H₁₆FN₂O₂. Вычислено, %: С 67.45; Н 6.47; N 6.39. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 2.58 (2H, br.Δ J=7.4, CH₂CH=CH₂); 2.61-2.75 (м, 2H, CH₂CH=CH); 5.17-5.26 (м, 2H, CH=CH₂); 5.77 (ΔΔт, 1H, J=16.9, J=10.0, J=7.4, CH=CH₂); 6.08 (Δт, 1H, J=15.6, J=7.5, CH=CHCH₂); 6.47 (Δ, 1H, J=15.6, CH=CHCH₂); 6.94-7.02 (м, 2H, 2,6-CH C₆H₄F); 7.32-7.39 (м, 2H, 3,5-CH C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 38.8 (CH₂); 39.9 (CHCH₂); 62.3 (CHCH₂); 115.2 (Δ, J=21.6, 2,6-CH C₆H₄F); 121.2 (=CH₂); 121.3 (=CH); 128.2 (Δ, J=8.0, 3,5-CH C₆H₄F); 130.2 (=CH); 133.1 (Δ, J=3.2, 4-C C₆H₄F); 134.4 (=CH); 162.1 (Δ, J=247.5 1-C C₆H₄F); 171.4 (C=O).

ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱԳԵՍ ՆԱՐՍԱՑՎԱԾ (S)-2-ԱՄԻՆՈ-5-(4-ՖՏՈՐՖԵՆԻԼ)ՊԵՆՏ-4-ԵՆՈՎԻ ԵՎ ՆՐԱ α-ՏԵՂԱԿԱՎԱՎԱԾ ԱՆԱՆՈՎԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Զ. Զ. ՄԱՐԴԻՅԱՆ, Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՏԱԳՅԱՆ

Մշակվել է (S)-2-ամինո-5-(4-ֆտորֆենիլ)պենտ-4-ենամթթվի և (S)-2-ալիլ-2-ամինո-5-(4-ֆտորֆենիլ)պենտ-4-ենամթթվի ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ եղանակ: Սինթեզն իրականացվել է Ni^{II}-իոնի հետ ալիլգլիցինի և (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)ամինո]բենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի ամինամթթվային մնացորդի ալիլգլիցինի C=C կապին էլեկտրոֆիլ տեղակալում՝ 4-ֆտորբրոմբենզոլով Հեքի քրոս-համակցման մեթոդով: Այնուհետև ստացվածին C-ալիլացման մեթոդով կողքային ռադիկալի պրոտոնը տեղակալել ենք ալիլբրոմիդով: Առաջացած կոմպլեքսների խառնուրդների հետագա աղամթթվային քայքայմամբ անջատել ենք նպատակային օպտիկապես ակտիվ ամինամթթուները: Նուկլեոֆիլ տեղակալման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցել է 95, իսկ անջատված ամինամթթուների օպտիկական մաքրությունը >99%-ից:

SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED (S)-2-AMINO-5-(4-FLUOROPHENYL)PENT-4-ENOIC ACID AND ITS α-ALLYL SUBSTITUTED ANALOGUE

Z. Z. MARDIYAN^{a,b}, A. F. MKRTCHYAN^{a,b},
A. O. TSATURYAN^{a,b} and A. S. SAGHYAN^{a,b}

^a Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654180, E-mail: saghyan@ysu.am

^b Yerevan State University

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

Our work reports on the synthesis of new enantiomerically enriched non-protein amino acids containing both allyl and halogen-substituted phenyl groups in the side radical, namely: (S)-2-amino-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid and its α-allyl analogue of (S)-2-amino-2-allyl-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid. As a starting amino acid synthon, a flat-square Ni^{II} Schiff base complex of allylglycine and a chiral

auxiliary reagent (*S*)-2-[*N*-(*N*'-benzylpropyl)amino] benzophenone (**1**) were used. Allyl bromide (for the CH alkylation reaction) and 4-fluorobromobenzene (for the cross-coupling reaction) were used as the alkylating agent. The Heck 4-fluorobenzene cross-coupling reaction with the ethylene moiety complex **1** takes place in 1,4-dioxane in the presence of diisopropylamine (DIPA) as a base and Pd(PPh₃)₄ (palladium tetrakis(triphenylphosphine)) as a catalyst. The reaction was monitored by TLC [SiO₂, CH₃COOC₂H₅ / CH₃COCH₃ (4/1)] by the disappearance of traces of the initial complex **1** and the appearance of traces of the condensation product of complex **3** with a relatively large R_f value on silica gel. The resulting complex **3** was used both for the isolation of the target amino acid (*S*)-2-amino-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid (**5**), and for further introduction of the allyl group to the α-position of its amino acid fragment.

The reaction of C-α-alkylation of the amino acid residue of complex **3** with allyl bromide was carried out under basic catalysis in DMF in the presence of NaOH at room temperature. The isolation and purification of the target amino acids **5** and **6** from the diastereomeric mixtures of alkylated complexes **3** and **4** were carried out according to a standard procedure. The structure and absolute configuration of the synthesized new amino acids, were established by modern methods of physicochemical analysis on HPLS.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D. // Chem. Biol. Drug Des., 2013, v. 81, p. 136.
- [2] Ashot S. Saghyan, Peter Langer // Asymmetric synthesis of non-proteinogenic amino acids. 2016; 376 page, Wiley-VCH
- [3] Parmeggiani F., Lovelock S.L., Weise N.J., Ahmed S.T., Turner N.J. // Angew. Chem., 2015, v. 127, p. 1; Jakubke H.D., Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine, Akademie Verlag, Berlin, 1982; Lambertine J.B., Coulier A.W., Talalay P. // Mol. Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.; Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Arai T. // Jour. Soc. Chem. Comm., 1982, p. 94.; Barret G.C. Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Chapman and Hall, Oxford, 1984, p.132; Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem., 1980, v.255, p. 3487
- [4] Kuroda Y., Okuhara M., Goto T., Iguchi R., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H. // Antibiot (Tokyo), 1980, v. 33, p. 125
- [5] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. Reduced-Aize // A. J. Med Chem., 1995, v. 38, p. 2922
- [6] Collet S., Bauchat P., Danion-Bougout R., Danion D. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 2121
- [7] Saghyan A.S., Belokon Yu.N., Langer P., Mkrtchyan A.F., Mardiyani Z.Z. // Chemical Journal of Armenia, 2017, v. 70 (1-2), p. 54.
- [8] Heck R.F., Nolley Jr. J. P. (1972). "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides". // J. Org. Chem., v. 37 (14), p. 2320.
- [9] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты: способы получения. М., Наука, 2010, 341 с.
- [10] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [11] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [12] Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [13] Belokon' Yu.N., Maleev V.I. Petrosyan A.A. // Tetrahedron: Russ. Chem. Bull., Intern.Ed., 2002, v. 51, №8, p. 1593.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (2S,3S)-3-(2-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРОБЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)-2-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Л. Ю. СААКЯН

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

Поступило 25 I 2018

Разработан метод асимметрического синтеза нового β -гетероциклически замещенного производного (2S,3S)-*allo*- α -аминомасляной кислоты – (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляной кислоты, путем нуклеофильного присоединения 2-меркаптобензимидазола к С=C связи (E)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты в Ni^(II)-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном, с последующим разложением смеси диастереомерных комплексов и выделением целевой аминокислоты. Энантиомерный избыток (ee) выделенного гетероциклически замещенного аналога (2S, 3S)-*allo*- α -аминомасляной кислоты превышает 93%.

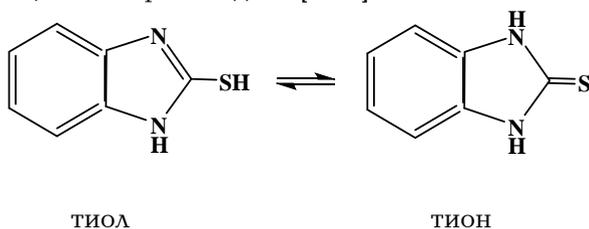
Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 22.

Благодаря широкому спектру биологической активности небелковые гетероциклически замещенные аминокислоты представляют особый интерес в плане успешного применения их в качестве компонентов пептидов, пептидных нуклеиновых кислот и других препаратов, а также в свободной форме в качестве субстанции лекарственных препаратов (например, противоопухолевый антибиотик L-азатирозин и др.) [1]. Оптически активную 2-аминомасляную кислоту можно использовать в качестве хирального материала в синтезе ряда хиральных лекарственных препаратов, например, (S)-2-аминобутановую кислоту используют для синтеза противоэпилептического препарата леветирацетама [2].

С другой стороны, известно, что производные бензимидазола демонстрируют широкий спектр биологической активности [противовирусная, антигистаминная, противоопухолевая, противовоспалительная (оме-

празол), антигипертензивная, противодиабетическая, противогрибковая, антигельминтная (альбендазол / мебендазол / тиабендазол), антимикробная и др.] [3-6]. Биологическую активность проявляют также замещенные 2-меркаптобензимидазолы, которые успешно используются в качестве промежуточных соединений в синтезе ряда фармацевтических препаратов [7]. Показано, что меркаптобензимидазол и его производные проявляют инсектицидные свойства, являются хорошо известными реагентами для анализа ртути, используются для определения ионов металлов Fe(II), Cu(II) и Cd(II) в промышленных сточных водах [8].

Молекула 2-меркаптобензимидазола содержит тиоамидную группу, вследствие чего может существовать в двух таутомерных формах (тиол и тион), как это представлено ниже. Следовательно, в зависимости от условий реакции в результате химических превращений они образуют N- или S- замещенные производные [8-10].



Несомненно, интересную биологическую активность могут проявлять производные α -аминомасляной кислоты, содержащие меркаптобензимидазольную группу. Эти соединения могут проявлять физиологическую активность за счет наличия в структуре как гетероатома, так и аминокислотного остатка. Интерес к подобным соединениям обусловлен также наличием в их структуре второго хирального центра, что открывает возможность для получения оптических стереоизомеров с новыми фармакологическими свойствами.

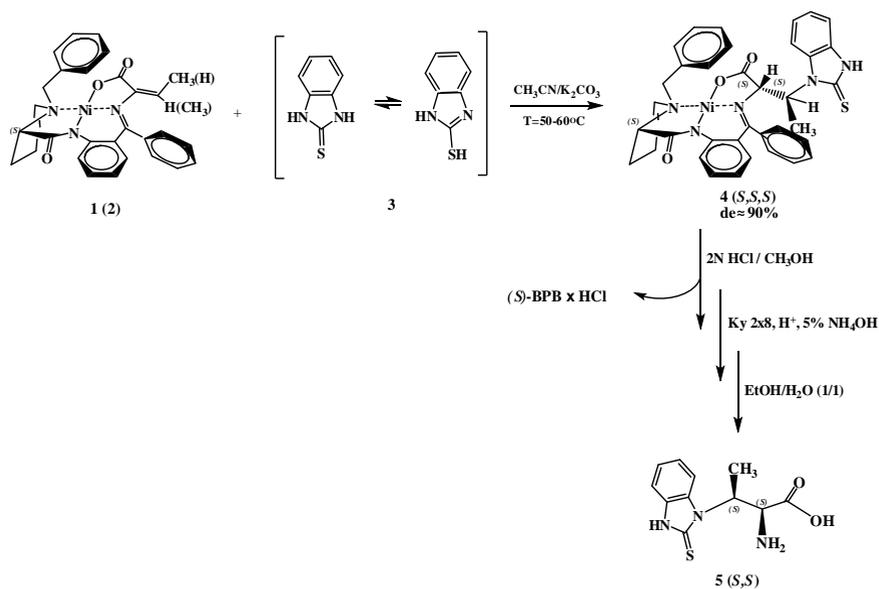
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-аланина, содержащих в боковой цепи 1,2,4-триазолы, 2-меркаптобензимидазол, 2-меркаптобензоксазол и другие гетероциклические заместители [11-15]. Были синтезированы также 1,2,4-триазолсодержащие гетероциклически замещенные производные (*2S,3S*)-*allo*- α -аминомасляной кислоты, содержащие в положениях 3 и 4 триазольного цикла различные алифатические и ароматические заместители [16-18].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового гетероциклически замещенного производного α -аминомасляной кислоты, содержащего 2-меркаптобензимидазольную группу. Для этого осуществлялось асимметрическое присоединение по Михаэлю 2-меркаптобензимидазола (**3**) к электрофильной C=C связи дегидроаминомасляной кислоты в плоско-квадратном Ni^{II}-комплексе ее основания Шиффа с хи-

ральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном – Ni^{II}-(S)-BPB-(E)-Δ-Aba (**1**) и Ni^{II}-(S)-BPB-(Z)-Δ-Aba (**2**). Комплексы **1** и **2** были синтезированы согласно ранее разработанной методике [19].

Присоединение **3** к С=С связи дегидроаминокислотного остатка смеси комплексов **1** и **2** успешно протекает в среде CH₃CN и безводного K₂CO₃ при температуре 50-60°C (см. схему).

Схема



Реакция присоединения исследовалась также в ДМФА и ТГФ в присутствии NaOH, KOH и Na₂CO₃ в качестве основания. Однако наилучшие результаты по стереоселективности и степени конверсии исходного количества дегидроаминомасляной кислоты наблюдались в среде CH₃CN/K₂CO₃ (табл.).

За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃/CH₃COCH₃, 3/1 по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. Основной диастереоизомер продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением R_f на SiO₂ (комплекс **4**) был хроматографирован (SiO₂, 30 × 40 см, CHCl₃/CH₃COCH₃, 3/1); его строение и абсолютная конфигурация установлены физико-химическими методами (см. эксперим. часть).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплекса **4** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других аминокислот [20]. Положительное значение оптического вращения основного диастереомерного комплекса **4**

в этой области свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома его аминокислотного остатка [(*S,S,S*)-диастереомер].

Таблица

Результаты нуклеофильного присоединения 2-меркаптобензимидазола к смеси хиральных комплексов 1 и 2

Нуклеофил	Среда /основание	Соотношение, %			Время, ч	Химический выход, %**
		(<i>S,S,S</i>)	(<i>S,R,S</i>)	(<i>S,S,R</i>)		
2-меркаптобензимидазол*	CH ₃ CN/ K ₂ CO ₃	95.2 (94.18)	1.9 (2.37)	2.9 (3.45)	12	90
2-меркаптобензимидазол	DMFA/ K ₂ CO ₃	70	10	20	25	40
2-меркаптобензимидазол	CH ₃ CN/ Na ₂ CO ₃	60	20	20	47	30
2-меркаптобензимидазол	CH ₃ CN/ NaOH	продукт не образуется				

* – Соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации аминокислоты, в скобках соотношение диастереомеров на основании данных ЯМР ¹H. Остальные данные соотношения диастереомеров приведены по данным ТСХ.

** – Химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения по данным ТСХ.

Абсолютную конфигурацию β -углеродного атома фрагмента замещенной α -аминомасляной кислоты комплекса **4** определяли методом ЯМР ¹H по значению химических сдвигов сигналов его β -метильных протонов. Как было показано ранее на примере аналогично построенных комплексов других β -замещенных производных α -аминомасляной кислоты (О-метилтреонина, О-этилтреонина и т.д.) [20], в случае (*2S,3S*)-*allo*-абсолютной конфигурации аминокислотного остатка химические сдвиги сигналов протонов CH₃ группы располагаются в относительно сильных полях, а в случае (*2S,3R*)-*threo*-конфигурации – в слабых полях. Подобное расположение сигналов β -метильных протонов аминокислотного остатка было обнаружено также в спектрах ЯМР ¹H синтезированного основного диастереомерного комплекса **4**, из чего следует, что фрагмент замещенной α -аминомасляной кислоты основного диастереоизомера продукта присоединения (комплекс **4**) содержит (*S*)- β -углеродный атом и имеет (*2S,3S*)-*allo*-абсолютную конфигурацию. Такое различие в химических сдвигах β -метильных протонов диастереоизомеров можно объяснить пространственным расположением CH₃ группы ами-

номаляного остатка в координационной сфере центрального иона металла. Сдвиг сигналов метильных протонов в сторону слабых полей в спектрах ЯМР ^1H , по-видимому, является следствием влияния магнитной анизотропии иона Ni^{2+} , расположенного непосредственно над CH_3 группой аминокислотного остатка в случае его $(2S,3R)$ -*threo*-абсолютной конфигурации (рис. 1).

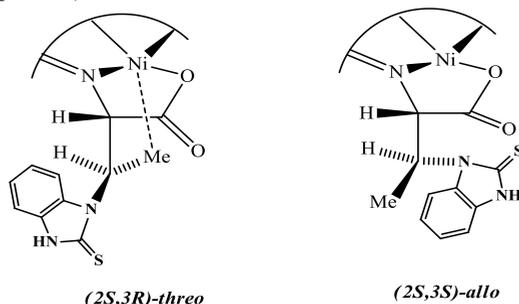
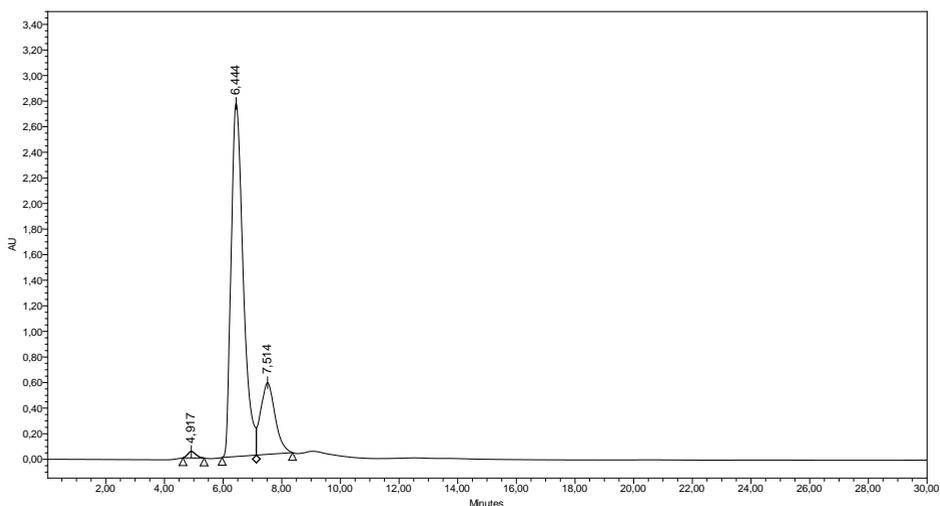


Рис. 1. Пространственное расположение боковой группы аминокислотного остатка диастереоизомеров комплекса 4.

Диастереоселективность реакции присоединения нуклеофила **3** к смеси комплексов **1** и **2** была оценена методами ЯМР ^1H (по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильного остатка диастереомерных комплексов в интервале 3.55-3.70 и 4.35-4.44 м.д.) и хирального ВЭЖХ анализа выделенной из кислотного гидролизата аминокислотной смеси (до кристаллизации) (рис. 2).



Время удерживания	Площадь пика	Площадь, %	Высота пика
4.917	980465	1.196	50655
6.444	79120901	96.52	2762761
7.514	1871468	2.283	120836

Рис. 2. Хроматограмма хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, полученной после деминерализации гидролизата реакционной смеси (до кристаллизации).

Выделение целевой аминокислоты из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [21]. Реакционная смесь была разложена обработкой 2*N* HCl при температуре 45-50°C (схема). Из гидролизата целевая аминокислота была деминерализована с использованием катионита Ку-2×8 в H⁺-форме (элюент – 5% NH₄OH) и перекристаллизована из водного раствора этанола.

Таким образом, получен новый оптически активный гетероциклически замещенный аналог (*S*)-аминоасляной кислоты – **(2*S*,3*S*)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминоасляная кислота**, с химическим выходом 44 % (в расчете на исходное количество комплекса **1**). Энантиомерная чистота (*ee*) аминокислоты **5**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, составляет 93%. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB регенерируется с количественным химическим выходом и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет неоднократно использовать его в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота фирмы «Reanal» (Будапешт), силикагель L-40/100μ фирмы «Chemapol Praha» (Прага), ионообменная смола Ку-2×8, Na₂CO₃, NaOH, КОН K₂CO₃, ДМФА, ТГФ, CH₃OH, CHCl₃, (CH₃)₂CO, C₂H₅OH, CH₃CN, HCl, NH₄OH фирмы «Реахим», 2-меркаптобензимидазол (**3**) фирмы «Sigma-Aldrich». Все использованные растворители очищали согласно методике, приведенной А.Гордоном и П. Фордом [22]. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C снимали на приборе «Mercury-300» Varian (300 МГц), оптическое вращение [α]_D²⁰ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». Хиральный ВЭЖХ анализ аминокислот проводили на приборе «Waters 2695 Separations Module» (США) с ультрафиолетовым детектором Waters 2487, колонка для разделения энантиомеров небелковых аминокислот Nautilus-E 4.0×250 мм, 5 мкм. Разделение энантиомеров небелковых аминокислот осуществлялось в изократическом режиме элюирования, в качестве подвижной фазы был использован 0.05% водный раствор 99.99% HClO₄ (pH=4) и CH₃CN (95:5 об/об), скорость потока составляла 0,3 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны 200 нм, температура колонки – 30°C, объем инъекции – 10 мкл. Использовались химические реактивы и элюенты фирмы «Sigma-Aldrich» со степенью чистоты > 99.9%.

Присоединение 2-меркаптобензимидазола к двойной связи комплексов 1 и 2. К раствору 25.0 г (0.05 моля) комплексов **1** и **2** в 200 мл CH₃CN добавляли 17.25 г (0.125 моля) K₂CO₃ и 14.34 г (0.1 моля) 2-меркаптобензимидазола. Смесь перемешивали при температуре 50-60°C. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по

исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продукта присоединения (комплекс **4**). Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли ацетонитрилом и фильтрат упарили досуха под вакуумом. Небольшую часть смеси (~ 0.05 г) хроматографировали на SiO₂ [20×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], получили диастереомерно чистый комплекс **4** и исследовали его структуру и абсолютную конфигурацию физико-химическими методами анализа. Основную часть диастереомерной смеси комплекса **4** подвергали кислотному разложению с целью выделения целевой аминокислоты (см. ниже).

Комплекс 4: т.пл. = 255-256°C. Найдено, %: С 62.43; Н 7.42; N 10.11. C₃₆H₅₁N₅NiO₃S. Вычислено, %: С 62.45; Н 7.41; N 10.12. $[\alpha]_D^{20} = +1893^\circ$ (с 0.11, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 1.49 (3H, д, J=7.5, CH₃); 1.30-1.40 (1H, м); 1.69-1.88 (2H, м); 2.18-2.38 (1H, м) и 2.47-2.64 (2H, м, α,β,δ -CH₂Pro); 3.32 (1H, дд, J=9.3, J=7.8, α-CH Pro); 3.47 (1H, д) и 4.20 (1H, д, J=12.6, CH₂ Ph); 4.17 (1H, д, J=3.6, CHCH(CH₃)); 5.75 (1H, кд, J=7.5, J=3.6, CHCH₃); 6.69 (1H, ддд, J=8.2, J=6.8, J=1.1, 4-CH C₆H₄); 6.75 (1H, дд, J=8.2, J=1.9, 3-CH C₆H₄); 7.07-7.19 (4H, м), 7.23-7.36 (4H, м), 7.50-7.61(4H, м, Ar); 7.90-8.01 (3H, м, 2,2'-CH Ph и 2-CH C₆H₄); 8.45 (1H, дд, J=8.7, J=1.1, 6-CH C₆H₄); 11.22 (1H, уш., NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 15.8 (CH₃); 23 (α-CH₂ Pro); 31.2 (β -CH₂ Pro); 56.9 (δ- CH₂ Pro); 57.0 (CHCH₃); 63.6 (CH₂Ph); 123.4 (G-CH C₆H₄); 126.4; 127.5 (CH); 128.8 (3,3-CH Ph); 128.9 (CH); 128.9 (CH); 131.4; 131.7 (2,2'-CH Ph); 132.3; 132.6 (5-CH C₆H₄); 133.3; 134.0 (3-CH C₆H₄); 134.7; 143.4; 171.8; 173.2; 177.7; 180.2.

Разложение комплекса 4 и выделение целевой аминокислоты 5. Целевая аминокислота **5** была выделена из реакционной смеси по следующей стандартной методике. Сухой остаток комплекса **4** растворяли в 150 мл CH₃OH и медленно добавляли к 150 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали в вакууме, добавляли 250 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPB×HCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2×8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 5% раствором NH₄OH. Элюат концентрировали в вакууме, аминокислоту кристаллизовали из водно-спиртового раствора, 1/1.

Получено 1.306 г (0.0052 ммоль) (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляной кислоты (**5**), что соответствует 44% химическому выходу, рассчитанному на количество исходного комплекса **1**.

Аминокислота 5: т.пл. = 153-154°C. Найдено, %: С 52.57; Н 5.51; N 16.72. C₁₁H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 52.58; Н 5.50; N 16.74: $[\alpha]_D^{20} = -20.91^\circ$ (с 0.22, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ 1/3), δ, м.д., Гц: 1.72

(3H, d, J=7.3, -CH₃); 4.17 (1H, d, J=6.1, -CHNH₂); 5.64 (1H, m, -CHCH₃); 7.4-7.24 (3H, m, -C₆H₄) 7.43-7.49 (1H, m). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO/CCl₄ 1/3): 14.1 (CH₃); 52.6 (CH); 57.4 (CH); 110.9 (CH); 111.4 (CH); 123.0 (CH); 123.9 (CH); 130.6; 131.3; 166.6; 171.3.

(2S,3S)-3-(2-ԹԻՕՔՍՈ-2,3-ԴԻՆԻՂԻՐՈՐԵՆՋԻՄԻՂԱԶՈՒ-1-ԻՒ)-2-ԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳԱԹՎԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ

Լ. Յու. ՍԱԿԱԿՅԱՆ

Մշակվել է (2S,3S)-allo- α -ամինակարագաթթվի β -հետերոցիկլիկ տեղակալված նոր ածանցյալի՝ (2S,3S)-3-[2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոբենզիմիդազոլ-1-իլ]-2-ամինակարագաթթվի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ սեպտիկ Նի^{II} հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դիհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կապին 2-մերկապտոբենզիմիդազոլի նուկլեֆիլ միացմամբ և առաջացած կոմպլեքսների դիաստերեոմեր խառնուրդի հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթվի առանձնացմամբ: Անջատված հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S, 3S)-allo- α -ամինակարագաթթվի ածանցյալի էնանթիոմերային ավելցուկը (*ee*) գերազանցում է 93%-ը:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (2S,3S)-3-(2-THIOXO-2,3-DIHYDROBENZIMIDAZOLE-1-YL)-2-AMINO BUTYRIC ACID

L. Yu. SAHAKYAN

Yerevan State University
Institute of Pharmacy
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: lusine_sahakyan@ysu.am

Asymmetric synthesis method for β -heterocycle substituted derivative of (2S, 3S)-allo- α -aminobutyric acid via addition of 2-mercaptobenzimidazole to C=C bond of (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid moiety of Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone was developed. The addition of heterocyclic nucleophile to the chiral (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid complex (Ni^{II}-(S)-BPB-(E+Z)- Δ -Aba), was carried out in acetonitrile in the presence of K₂CO₃, and gave product with good diastereoselectivity. The addition reaction was also studied in DMF and THF in the presence of NaOH, KOH and Na₂CO₃ as the base. However, the best results on the stereoselectivity and degree of conversion of the initial amount of dehydroaminobutyric acid were observed in the medium CH₃CN / K₂CO₃.

Through further acidic decomposition and ion-exchange demineralization of the diastereomeric complexes mixture the target amino acid was isolated. The chiral auxiliary (S)-BPB was recovered in a quantitative yield (>95%) without loss of enantiomeric purity and could be reused.

The structure and absolute configuration of the basic diastereoisomer of nucleophilic addition complexes and the isolated amino acid are established by physico-chemical methods. The chemical yield of the isolated amino acid is 44%.

Enantiomeric excess (*ee*) of isolated heterocyclic substituted amino acid is over 93%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Dondoni A., Massi A., Minghini E., Sabbatini S., Bertolasi V.* // Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara, 2003, v. 4, p. 46.
- [2] *Yajima T., Aizawa Y., Nishida M., Sakaguchi Y.* // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2007, v. 71 (5), p. 1338 [doi:10.1271/bbb.60701].
- [3] *Pan T., He X., Chen B., Chen H., Geng G., Luo H., Zhang H., Bai Ch.* // European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, v. 95, p. 500.
- [4] *Panwar H., Dubey R., Chaudhary N., Ram T.* // Der Pharma Chemica, 2013, v. 5(6), p. 192.
- [5] *Prashant N., Kumar K.* // Synthesis International Journal of PharmTech Research, 2015, v. 8, p. 60.
- [6] *Elagab H.A.* // Review Elixir Appl. Chem., 2016, v. 90, p. 37597
- [7] *Reddy M.S., Aniseti R.N., Prasad K.D., Sannigrahi S., Reddy P.A.* // Pharmaceutical Chemistry Journal, 2011, v. 44, №11, p. 132.
- [8] *Ahamed M.R., *Narren S.F., Sadiq A.S.* // Journal of Al-Nahrain University Science, 2013, v. 16 (2), p. 77.
- [9] *Preti C., Tosi G.* // Can. J. Chem., 1976, v. 54, p. 85.
- [10] *Balestrero R.S., Forkey D.M., Russell J. G.* // Magnetic Resonance in Chemistry, 1986, v. 24, p. 651.
- [11] *Сагиян А.С., Мкртчян Г.М., Петросян С.Г., Симонян А.М., Геолчянян А.В., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 275.
- [12] *Saghyan A.S., Mkrтчyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrтчyan A.F., Mkrтчyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2013, v. 24, №4, p. 229.
- [13] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2012, v. 23, p. 891.
- [14] *Сагиян А.С., Симонян А.М., Петросян С.Г., Акоюн К.В., Хачатрян Л.В., Геолчянян А.В., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 3, с. 352.
- [15] *Симонян А.М.* // Ученые записки ЕГУ, 2011, №3, с. 7.
- [16] *Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тараров В.И., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Изв. РАН, сер. хим., 2004, №4, с. 894.
- [17] *Сагиян А.С., Манасян Л.Л., Геолчянян А.В., Дадаян С.А., Мартиросян Н.Р., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н.* // Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, №1-2, с. 64.
- [18] *Сагиян А.С., Саакян Л.Ю., Симонян А.М., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с.71.
- [19] *Belokon' Yu.N., Bulychev A.G., Vitt S.V., Struchkov Yu.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsyurapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 4252.
- [20] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem Soc. Pekin Trans. 1, 1990, issue 8, p.2301.
- [21] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [22] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика, М., Мир, 1976.

**О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РЕТРОРЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ
ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АРИЛИДЕНАЦЕТОУКСУСНОГО ЭФИРА
С АМИДАМИ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

**С. С. АЙОЦЯՆ^а, А. А. САՐԳՏՅԱՆ^а, А. Х. ХАЧАТРՅԱՆ^{а,б}, А. Э. БАДАՏՅԱՆ^а,
Г. А. ПАНОՏՅԱՆ^а, А. Г. АЙՎԱԶՅԱՆ^а, Н. М. КИКОՅԱՆ^б,
С. Г. КОНЬКОВА^а и М. С. САՐԳՏՅԱՆ^а**

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

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^бГосударственная академия кризисного управления МЧС Республики Армения

Армения, 0040, Ереван, ул. Ачаряна, 1

^вНациональный аграрный университет Армении

Армения, 0009, Ереван, пр.Теряна, 74

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 10 X 2017

Установлено, что взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты с эфиром арилиденацетоуксусной кислоты протекает в присутствии ТЭА или пиперидина при комнатной температуре, и согласно данным ПМР и РСА, образуются замещенные циклогексаноны в виде двух региоизомеров. Выявлено, что в зависимости от основности катализатора и природы растворителя (этанол, ацетонитрил) образуются также продукты ретрореакции Михаэля – N¹,N³,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида.

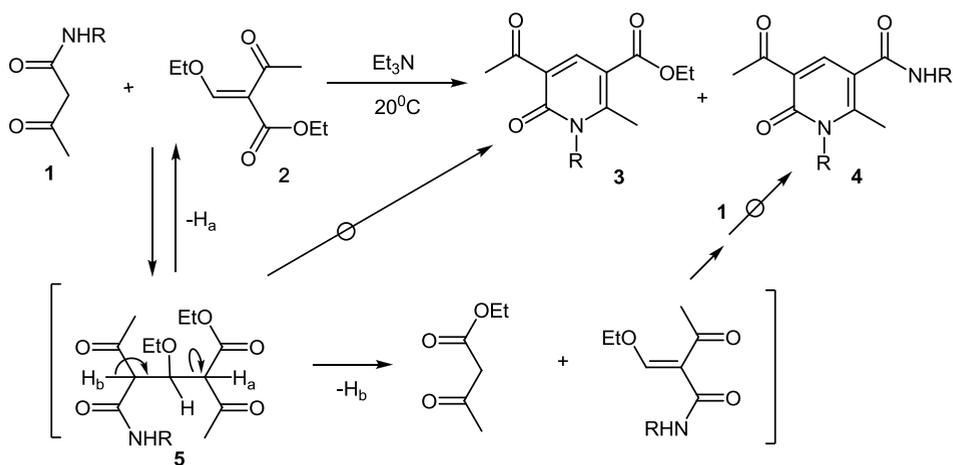
Рис. 1, табл. 2, библиографические ссылки 7.

К широко распространенным реакциям 1,2-отщепления относятся реакции фрагментации, отличающиеся от обычных реакций этого типа тем, что уходящий β-заместитель является не гетероанионом, а карбанионом. Примером такой фрагментации является обратная (ретро) реакция Михаэля [1]. Соединения (аддукты), которые подвергаются такой фрагментации, часто получают нуклеофильным 1,4-присоединением C-N кислот (донор) к винилограм карбонильных или дикарбонильных соединений (акцептор). Указанные аддукты могут претерпевать ретрореакции двояко, если они содержат два разных активных атома

водорода. В результате одной из них образуются исходные соединения, а второй – новые акцепторные и донорные соединения [2,3].

Недавно нами было показано, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты **1** с этоксиметиленацетоуксусным эфиром **2** в присутствии ТЭА, наряду с ожидаемыми 1,2-дигидропиридинами **3**, образуются также продукты ретрореакции Михаэля – 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды (**4**) (схема 1) [4].

Схема 1



В настоящей работе изучено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **1** с арилиденацетоуксусным эфиром (**6**, халкон) с целью выяснения региохимии превращения образующегося при этом аддукта, т.е. изучения влияния на ход реакции замены этоксиметиленовой группы в халконе **2** на арилиденую.

Исследования показали, что указанное взаимодействие имеет место уже при 20°C в присутствии триэтиламина или пиперидина, приводя к образованию, по данным спектроскопии ЯМР и РСА, замещенных циклогексанонов в виде двух региоизомеров **7**, **8** и продуктов ретрореакции Михаэля-N¹,N³,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов [13]. Таким образом, нами найдено, что при взаимодействии вышеуказанных соединений **1** и **6** образующийся аддукт **9** (схема 2), в отличие от аддукта **5** (схема 1), подвергается в основном карбоциклизации и, в зависимости от природы катализатора и растворителя, приводит к образованию продуктов ретрореакции Михаэля (табл. 1). Следует отметить, что в данном случае, в отличие от аддукта **5** (схема 1), аддукт **9**, как ни странно, не подвергается азабицилизации с образованием соединения **10**.

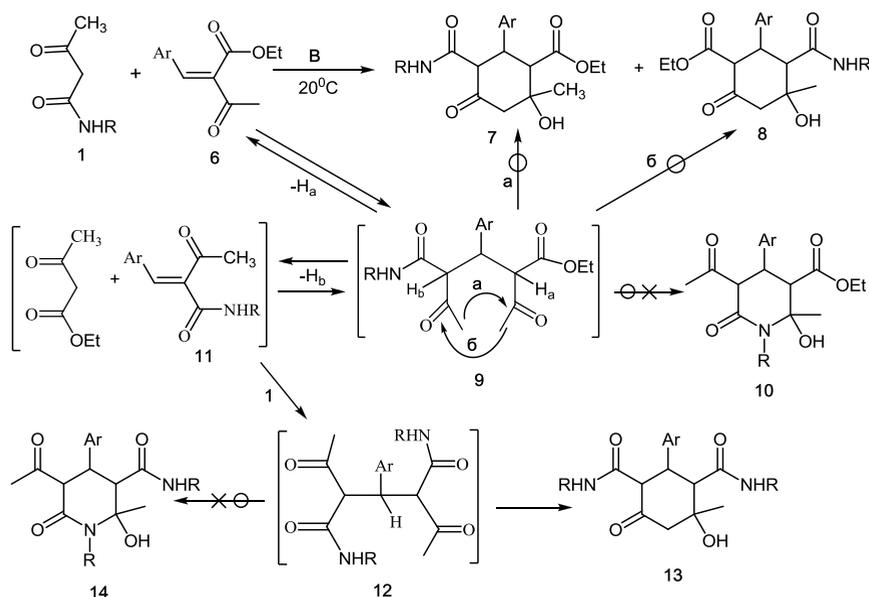
Таблица 1

№ оп.	R (1)	Ar (6)	Кат. (B)	Выходы, %		
	а-ж	а-д		7	8	13
1	C ₆ H ₅ , а	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	49*, а	22*, а	следы
2	C ₆ H ₅ , а	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , б	Рр	35, б	следы	—
3	C ₆ H ₅ , а	4-ClC ₆ H ₄ , в	Рр	40, в	13, в	—
4	C ₆ H ₅ , а	α- фурил, д	Рр	34, г	следы	следы
5	2-CH ₃ C ₆ H ₄ , б	C ₆ H ₅ , а	Рр	43, д	14, д	—
6**	2-CH ₃ C ₆ H ₄ , б	C ₆ H ₅ , а	Рр	20*, д	—	28*, д
7	2-CH ₃ C ₆ H ₄ , б	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , б	Рр	37, е	—	—
8	2-CH ₃ C ₆ H ₄ , б	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , г	Рр	34*, ж	6*, ж	24*, ж
9	4-CH ₃ C ₆ H ₄ , в	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	43, з	7*, з	10*, з
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄ , в	4-ClC ₆ H ₄ , в	Рр	40, и	23, и	следы
11	4-CH ₃ C ₆ H ₄ , в	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , б	Рр	49, к	следы	—
12	3-CH ₃ C ₆ H ₄ , г	C ₆ H ₅ , а	Рр	48*, л	следы	46*, л
13	3-CH ₃ C ₆ H ₄ , г	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	41, л	10, л	—
14	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃ , д	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , б	Рр	34, м	—	—
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , е	C ₆ H ₅ , а	Рр	25*, н	следы	25*, н
16	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , е	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	49, н	следы	—
17.**	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , е	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	20, н	следы	53, о
18	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , ж	C ₆ H ₅ , а	ТЭА	45, о	—	следы
19	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , ж	4-NO ₂ C ₆ H ₄ , б	ТЭА	54, п	следы	—

*Выходы вычислены по ПМР

**Реакция проведена в ацетонитриле

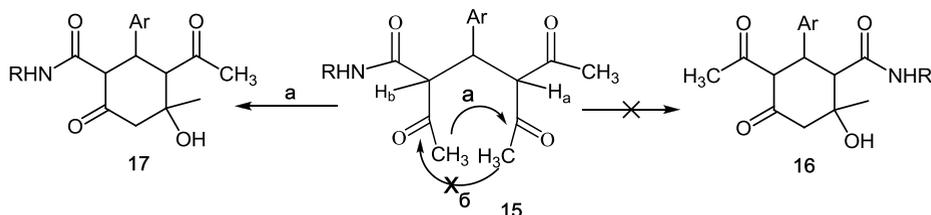
Схема 2



Как видно из табл. 1, при карбоциклизации аддукта 9 в основном образуются соединения 7 (путь а). Это означает, что при карбоциклизации решающую роль играет электрофильность, а не нуклеофильность

ацильных групп, и поскольку электрофильность ацильной группы в ацетоуксусном фрагменте больше электрофильности той же группы во фрагменте амидов ацетоуксусной кислоты, мажорным продуктом карбоциклизации становится соединение **7**. Такой вывод подтверждается и тем, что при замене в аддукте **9** карбэтоксигруппы на ацильную (**15**) карбоциклизация протекает только по пути а (схема 3) [5].

Схема 3



Из табл. 1 видно также, что образование продуктов ретрореакции Михаэля (**13**) в основном наблюдается при использовании в качестве катализатора пиперидина (№ 6, 8, 12, 15, 17), являющегося более сильным основанием, чем триэтиламин.

Как было сказано выше, как аддукт **9**, так и **12**, в отличие от аддукта **5**, не подвергаются азациклизации, что, на наш взгляд, обусловлено термодинамическим фактором, т. е. при азациклизации аддукта **5** вследствие отщепления этанола и воды образуется сопряженная система, в то время как в случае аддукта **9** такая возможность отсутствует. Следует отметить также, что региохимия превращения аддукта **9**, как ни странно, зависит и от природы растворителя. Так, при замене этанола (№5,16) на ацетонитрил (№6, 17) основным направлением становится образование продуктов ретрореакции Михаэля.

Структуры соединений **7** и **8** подтверждены данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , а также с применением двухмерных методов DEPT, HMQC, NOESY, что позволило сделать однозначное отнесение не только сигналов атомов водорода и углерода шестичленного кольца, но и изомерных структур **7** и **8**. В структуре **7в** наличие интенсивного сигнала ЯЭО между протонами NH и CH групп свидетельствует о том, что в более слабом поле проявляется сигнал протона, расположенного между двумя карбонильными группами. Для этого протона наблюдается также ЯЭО с ортопротонами $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ и протоном CH группы, проявляющегося в более сильном поле. Все три протона CH групп имеют аксиальную конфигурацию, о чем свидетельствует также величина вицинального спин-спинового взаимодействия между ними. OH группа также имеет аксиальную конфигурацию, о чем свидетельствует сигнал ЯЭО с метиновым протоном CH группы, связанный с $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ фрагментом. Протон CH группы, проявляющийся в более сильном поле, показывает слабый ЯЭО с метильной группой, с аксиальным протоном CH_2 группы в цикле, с более

слабопольным протоном СН группы и сильным ЯЭО с орто-протонами C₆H₄Cl. Для структуры **8в** NOESY картина практически аналогична, за исключением того, что интенсивный сигнал ЯЭО наблюдается уже между протонами NH группы и сильнопольным СН и его отсутствие между протонами NH группы и СН с более слабопольным сдвигом. Различия в значениях химических сдвигов ЯМР ¹³C для структур **7** и **8** незначительны и не могут служить критерием для идентификации структурного изомера.

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре "Enraf-Nonius CAD-4" (Mo-K α излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $10.6 < \theta < 11.6$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье и уточнены свободно. Координаты атомов водорода этилкарбоксилатной группы определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей C-H = 0.96ч0.97Е, U_{iso}(H) = 1.2ч1.5U_{eq}(C). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном — для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL[7]. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

Кристаллографические характеристики	
Соединение	7г
Брутто-формула	C ₂₁ H ₂₃ NO ₆
Молекулярный вес	385.40
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	P21/c
a, b, c [Å]	9.0316(18), 22.760(5), 9.7266(19)
α, β, γ [град.]	90, 98.26(3), 90
V [Å ³]	1978.7(7)
Z	4
Плотность(выч.) [г/см ³]	1.294
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.095
F(000)	816
Размер кристалла [мм]	0.30×0.10×0.06
Экспериментальные данные	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{\min}, \theta_{\max}$ [град.]	1.8; 27.0
Область сканирования	0≤h≤11; 0≤k≤29; -12≤l≤12
Число измеренных отражений	4575
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 σ (I)]	2131
Расчетные данные	
Nref, Npar	4309, 326
R, wR2, S	0.0592, 0.1472, 1.00

Структура молекулы соединения А представлена на рисунке.

Результаты РСА показали, что в структуре молекулы соединения А участвуют два ароматических кольца — фурановое и фенильное, а также один насыщенный цикл циклогексана. Оба ароматических кольца имеют почти идеальную планарную конформацию: максимальное смещение атомов от плоскости колец не превышает $0.0028(1)\text{Å}$ и $0.0024(2)\text{Å}$, соответственно. Циклогексановое кольцо имеет конформацию «кресла», атомы C1, C3, C4 и C6 расположены в плоскости (максимальное отклонение $0.0411(2)\text{Å}$), а атомы C2 и C5 отклонены от плоскости «кресла» соответственно на $0.6887(2)\text{Å}$ и $0.6020(2)\text{Å}$. В молекуле соединения А имеются хиральные центры на асимметричных атомах C1, C2, C5 и C6, но в связи с тем, что соединение кристаллизовалось в centrosymmetric пространственной группе P21/c, в кристалле имеется рацемическая смесь (1R,2S,5S,6S) и (1S,2R,5R,6R) энантиомеров. Также выяснилось, что в молекуле соединения 7г имеется внутримолекулярная водородная связь между атомами O7-H7.....O11, длина донорно-акцепторной связи $2.828(3)\text{Å}$ (рис.).

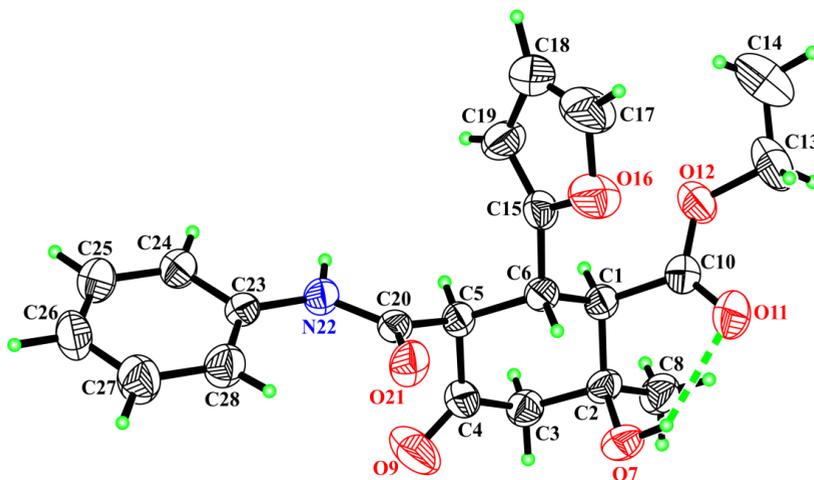


Рис. Строение молекулы 7г с нашей нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены на уровне 50% вероятности. Водородная связь показана пунктирами.

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 проведения взаимодействия ариламинов ацетоуксусной кислоты (1) с ариленацетоуксусным эфиром (6, халкон). Этанольный (или

ацетонитрильный) раствор эквимольных количеств **1** и **6** и катализатора (триэтиламина или пиперидина) оставляли при 20-25°C до полного завершения реакции (контроль ТСХ), после чего выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром. Из фильтрата после удаления растворителя остается вязкая масса, из которой в некоторых случаях удавалось выделить продукты. Выходы полученных соединений **7**, **8**, **13** и номера опытов приведены в таблице.

Взаимодействие амида 1а с халконом 6а (№1). Из 0.18 г (1 ммоль) **1а** и 0.22 г (1 ммоль) **6а** в присутствии ТЭА получили 0.15 г этил 2-гидрокси-2-метил-4-оксо-6-фенил-5-(фенилкарбамоил)циклогексанкарбоксилата (**7а**), т.пл. 226-227°C (этанол). ИК- спектр, ν , см^{-1} : 3451 (ОН), 2291 (NH), 1716 (COOC), 1660 (CO), 1610 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.89 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.30 с (3H, CH₃); 2.45 д (1H, J=13.8, CH₂); 2.78 дд (1H, J=13.8, 1.2, CH₂); 3.27 д (1H, J=12.2, CH); 3.79 д (1H, J=12.2, CH); 3.83 к (2H, J=7.1, OCH₂); 4.05 т (1H, J=12.2, CHPh); 4.43 д (1H, J=1.2, OH); 6.91 тт (1H, J=7.4, 1.1, 2Ph) и 7.09-7.24 м (5H), 7.29-7.33 м (2H); 7.37-7.42 м (2H); 9.42 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.05; Н 6.07; N 4.00. C₂₃H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 69.86; Н 6.37; N 3.54. Из фильтрата выделили 0.13 г кристаллов, которые, по данным ЯМР спектроскопии, представляют собой смесь соединений **7а** и **8а** в соотношении 1:2, из которой дробной перекристаллизацией выделили **8а**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.32 с (3H, CH₃COH); 2.44 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.78 дд (1H, J=13.9, 1.6, CH₂); 3.16 д (1H, J=11.3, CH); 3.90-4.00 м (2H, OCH₂); 3.93 м (1H, CH); 3.98 м (1H, CHPh); 4.91 уш.с (1H, OH); 6.94 тт (1H, J=7.3, 1.2, 2Ph); 9.51 с (1H, NH).

Взаимодействие амида 1а с халконом 6б (№2). Из 0.34 г (1.9 ммоль) **1а** и 0.5 г (1.9 ммоль) **6б** в присутствии пиперидина получили 0.29 г **7б**, т.пл. 217°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3520 (ОН), 3300 (NH), 1720 (COOC), 1660 (CO), 1600 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.97 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.33 с (3H, CH₃); 2.47 д (1H, J=13.7, CH₂); 2.86 уш. д (1H, J=13.7, CH₂); 3.44 д (1H, J=12.2, CH); 3.84 д (1H, J=12.2, CH); 3.81-3.92 м (2H, OCH₂); 4.24 т (1H, J=12.2, CHAr); 4.68 уш. с (1H, OH); 6.88-6.94 м (1H, 4-Н Ph); 7.10-7.18 м (2H, 3.3¹-Н Ph); 7.37-7.42 м (2H, 2.2¹-Н Ph); 8.07-8.12 м (2H) и 7.59-7.64 м (2H, C₆H₄NO₂); 9.50 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.30; Н 5.49; N 6.50. C₂₃H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 62.72; Н 5.49; N 6.36.

Взаимодействие амида 1а с халконом 6в (№3). Из 0.35 г (2 ммоль) **1а** и 0.5 г (2 ммоль) **6в** в присутствии пиперидина получили 0.35 г **7в**, т.пл. 222°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3524 (ОН), 3262 (NH), 1719 (COOC), 1658 (CO), 1601 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.96 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.31 с (3H, CH₃); 2.45 д (1H, J=13.7, CH₂); 2.79 дд (1H, J=13.7, 1.0, CH₂); 3.30 д (1H, J=12.2, CH); 3.76 д (1H, J=12.2, CH); 3.87 к (2H, J=7.1, OCH₂); 4.07 т (1H, J=12.2, CH); 4.5 д (1H, J=1.0, OH); 6.92 уш.т (1H, J=7.4, Н-4 Ph); 7.12-7.19 м (2H, Н-3.3¹ Ph); 7.18-7.23 м (2H, C₆H₄); 7.30-

7.35 м (2H, C₆H₄); 7.39-7.43 м (2H, H-2,6 Ph); 9.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.4 (CH₃); 28.1 (CH₃); 40.1 (CH-Ar) (4); 53.7 (CH₂); 56.2 (CH) (1); 59.2 (OCH₂); 62.3 (CH) (3); 72.2 (COH); 118.9 (2.2¹-CH Ph); 122.4 (4-CH Ph); 127.4 (3.3¹-CH Ph); 127.8 (2CH, C₆H₄Cl); 129.8 (2CH, C₆H₄Cl); 138.6; 139.0; 165.0 (NCO); 171.0 (OCO); 202.9 (CO). Найдено, %: С 63.91; Н 5.21; N 3.57; Cl 7.89. С₂₃H₂₄NO₅Cl. Вычислено, %: С 64.26; Н 5.59; N 3.26; Cl 8.27. Из фильтрата выделили 0.12 г **8в**, т.пл. 198⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3427, 3403 (ОН, NH), 1729 (COOC), 1704 (CO), 1664 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1,07 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.32 с (3H, CH₃); 2.44 д (1H, J=13.8, CH₂); 2.78 уш. д (1H, J=13.8, CH₂); 3.16 д (1H, J=11.5, CH) (1); 3.88-4.03 м (4H, OCH₂, 2CH); 4.91 уш. с (1H, OH); 6.95 уш. т (1H, J=7.4, 4-Н Ph); 7.12-7.22 м (4H, Ar); 7.26-7.35 м (4H, Ar); 9.56 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.6 (CH₃); 28.1 (CH₃); 43.9 (CH-Ar) (4); 52.9 (CH₂); 56.3 (CH) (1); 59.5 (OCH₂); 61.3 (CH) (3); 72.8 (COH); 119.7 (2.2¹-CH Ph); 123.1 (4-CH Ph); 127.6 (2CH, Ar); 127.8 (2CH, Ar); 129.6 (2CH, Ar); 131.7; 137.5; 138.0; 167.3 (NCO); 170.3 (OCO); 201.7 (CO). Найдено, %: С 63.78; Н 5.48; N 3.46; Cl 8.92.

Взаимодействие амида 1а с халконом бд (№4). Из 0.44 г (2.5 ммоль) **1а** и 0.5 г (2.5 ммоль) **бдс** в присутствии пиперидина получили 0.33 г **7г**, т.пл. 201⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3485 (ОН), 3306 (NH), 1704 (COOC), 1659 (CO), 1604 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1,12 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.30 с (3H, CH₃); 2.43 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.71 дд (1H, J=13.9, 0.9, CH₂); 3.22 д (1H, J=12.2, CH); 3.76 д (1H, J=12.2, CH); 4.01 к (2H, J=7.1, OCH₂); 4.22 т (1H, J=12.2, CH-Fur); 4.50 д (1H, J=0.9, OH); 6.07 дд (1H, J=3.3, 0.8, 3-Н Fur); 6.21 дд (1H, J=3.3, 1.9, 4-Н Fur); 6.95 тт (1H, J=7.4, 1.2, 4-Н Ph); 7.16-7.23 м (2H, 3.3¹-Н Ph); 7.35 дд (1H, J=1.9, 0.8, 5-Н Fur); 7.46-7.51 м (2H, 2.2¹-Н Ph); 9.55 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.14; Н 6.34; N 3.41. С₂₁H₂₃NO₆. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.02; N 3.63.

Взаимодействие амида 1б с халконом ба (№5). Из 0.86 г (4.5 ммоль) **1б** и 0.98 г (4.5 ммоль) **ба** в присутствии пиперидина получили 0.8 г **7д**, т.пл. 223⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3499 (ОН), 3299 (NH), 1707 (COOC), 1655 (CO), 1591 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0,89 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.31 с (3H, CH₃COH); 1.83 с (3H, CH₃Ar); 2.46 д (1H, J=14.0, CH₂); 2.76 уш.д (1H, J=14.0, CH₂); 3.25 д (1H, J=12.2, CH); 3.84 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.87 д (1H, J=12.2, CH); 4.03 т (1H, J=12.2, CHPh); 4.42 уш.с (1H, OH); 6.92-7.38 м (9H, Ar); 8.82 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.72; Н 6.40; N 3.82. С₂₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.40; Н 6.65; N 3.42. Из фильтрата выделили 0.25 г **8д**, т.пл. 177-178⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3364 (ОН, NH), 1739 (COOC), 1714 (CO), 1655 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂); 1.39 с (3H, J=7.1, CH₃C(OH)); 1.82 с (3H, CH₃Ar); 2.46 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.80 д д (1H, J=13.9, 1.3, CH₂); 3.26 д (1H, J=11.6, CH); 3.83-4.00 м (4H, OCH₂ и 2CH); 5.06 уш. с (1H, OH);

6.88-7.04 м (4Н, Ar); 7.16-7.36 м (5Н, Ar); 9.15 с (1Н, NH). Найдено, %: С 70.68; Н 6.20; N 3.09.

Взаимодействие амида 1б с халконом 6а в ацетонитриле (№6). Из 0.44 г (2.3 ммоль) **1б** и 0.5 г (2.3 ммоль) **6а** в присутствии пиперидина в ацетонитриле получили 0.34 г кристаллов, которые, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, представляют собой смесь соединений **7д** и **13д** в соотношении 3:2. Спектр ЯМР ^1H , **13д**, δ , м. д.: 1.42 с (3Н, CH_3); 1.83 с (3Н); 1.85 с (3Н); 2.43 д (1Н, CH_2) и 2.47 д (1Н, CH_2); 3.23 д (1Н, CH); 3.83 д (1Н); 4.05 т (1Н, CH-Ar); 5.1 уш. с (1Н, OH); 7.0-7.18 м (13Н, Ar); 8.82 с (1Н, NH); 9.12 с (1Н, NH).

Взаимодействие амида 1б с халконом 6б (№7). Из 0.95 г (5 ммоль) **1б** и 1.3 г (5 ммоль) **6б** в присутствии пиперидина получили 1.1 г **7е**, т.пл. 220°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3490 (OH), 3260 (NH), 1695 (COOC), 1625 (CO), 1570 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.98 т (3Н, $J=7.1$, CH_3); 1.33 с (3Н, CH_3COH); 1.86 с (3Н, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.47 д (1Н, $J=13.8$, CH_2); 2.84 уш. д (1Н, $J=13.8$, CH_2); 3.42 д (1Н, $J=12.2$, CH); 3.82-3.93 м (2Н, OCH_2); 3.94 д (1Н, $J=12.2$, CH); 4.23 т (1Н, $J=12.2$, CHAr); 4.67 уш. с (1Н, OH); 7.09-7.13 м (1Н) и 6.92-7.04 м (3Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH-}o$); 8.10-8.15 м (2Н) и 7.60-7.65 м (2Н, C_6H_4 -); 8.92 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 17.2 (CH_3); 28.1 (CH_3); 40.1 (CH-Ar) (4); 53.8 (CH_2); 55.8 (CH) (1); 59.3 (OCH_2); 61.3 (CH) (3); 72.3 (COH); 122.4 (4-CH, PhNO_2); 124.6 (2,2'-CH Ph); 124.9 (2-CH Ph); 125.1, 129.5, 129.6, 131.4, 135.6, 146.2, 148.3, (C-Ar); 164.9 (NCO); 170.5 (OCO); 202.5 (CO). Найдено, %: С 63.09; Н 5.59; N 6.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 63.43; Н 5.77; N 6.16.

Взаимодействие амида 1б с халконом 6г (№8). Из 0.38 г (2 ммоль) **1б** и 0.5 г (2 ммоль) **6г** в присутствии пиперидина получили 0.48 г кристаллического вещества, в котором, согласно данным ЯМР спектра, присутствуют характерные сигналы соединений **7ж**, **8ж** и **13ж** в соотношении 6:1:4. Из смеси дробной кристаллизацией выделили чистый **13ж** с т.пл. $245\text{-}46^\circ\text{C}$ [6]. Спектр ЯМР ^1H , **7ж**, δ , м. д.: 0.95 т (3Н, OCH_2CH_3); 1.30 с (3Н, CH_3COH); 4.39 с (1Н, OH); 8.00 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^1H , **8ж**, δ , м. д.: 1.08 т (3Н, OCH_2CH_3); 1.39 с (3Н, CH_3COH); 5.05 с (1Н, OH); 9.012 с (1Н, NH).

Взаимодействие амида 1в с халконом 6а (№9). Из 0.22 г (1.15 ммоль) **1в** и 0.25 г (1.15 ммоль) **6а** в присутствии ТЭА получили 0.2 г **7з**, т.пл. $233\text{-}234^\circ\text{C}$ (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3519 (OH), 3308 (NH), 1713 (COOC), 1660 (CO), 1612 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.89 т (3Н, $J=7.1$, CH_3); 1.30 с (3Н, CH_3); 2.24 с (3Н, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.45 д (1Н, $J=13.8$, CH_2); 2.77 д (1Н, 13.8, 1.2, CH_2); 3.26 д (1Н, $J=12.2$, CH); 3.76 д (1Н, $J=12.2$, CH); 3.83 к (2Н, $J=7.1$, OCH_2); 4.05 т (1Н, $J=12.2$, CHPh); 4.42 д (1Н, $J=1.2$, OH); 6.92-6.97 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$); 7.09-7.15 м (1Н, 4HPh); 7.18-7.33 м (6Н, Ar); 9.29 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3 (CH_3); 20.2 (CH_3); 28.1 (CH_3); 43.5 (CH-Ar); 53.6 (CH_2); 56.4 (HCOO); 59.1 (OCH_2); 62.4 (HCON);

72.2 (СОH); 119.0 (2СНС₆Н₄); 126.2 (СН, Ph); 127.3 (2СН); 128.1 (2СН); 128.2 (2СН); 131.3; 136.1; 140.0; 164.9 (NCO); 171.3 (СОСО); 203.1(СО).
Найдено, %: С 70.08; Н 6.69; N 3.87. С₂₄Н₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.40; Н 6.65; N 3.42. Из фильтрата выделили 0.06 г кристаллов, в ЯМР спектрах которых присутствуют характерные сигналы продуктов **8з** и **13з** в соотношении 4:3. Спектр ЯМР ¹H, **8з** δ, м. д., Гц: 1.02 т (3Н, J=7.1, СН₃); 1.30 с (3Н, СН₃СОH); 4.92 с (1Н, ОН); 9.39 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹H, **13з**. δ, мд., Гц: 1.30 с (3Н, СН₃СОH); 5.10 уш. с (1Н, ОН); 9.42 шс (2Н, 2NH)

Взаимодействие амида 1в с халконом 6в (№10). Из 0.38 г (2 ммоль) **1в** и 0.5 г (2 ммоль) **6в** в присутствии пиперидина получили 0.35 г **7и**, т.пл. 260⁰С (этанол). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3303 (ОН), 3207 (NH), 1715 (СООС), 1657 (СО), 1611(СОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0,96 т (3Н, J=7.1, СН₃); 1.30 с (3Н, СН₃); 2.25 с (3Н, СН₃-Ar); 2.43 д (1Н, J=13.8, СН₂); 2.78 дд (1Н, J=13.8, 1.0, СН₂); 3.28 д (1Н, J=12.2, СН); 3.73 д (1Н, J=12.2, СН); 3.87 к (2Н, J=7.1, ОСН₂); 4.05 т (1Н, J=12.2, СНAr); 4.50 д (1Н, J=1.0, ОН); 6.93-6.98 м (2Н, Ar); 7.14-7.34 м (6Н); 9.33 с (1Н, NH).
Найдено, %: С 65.32; Н 5.76; N 3.47; Cl 8.21. С₂₄Н₂₆NO₅Cl. Вычислено, %: С 64.93; Н 5.90; N 3.16; Cl 7.99. Из фильтрата выделили 0.2 г **8и**, т.пл. 187-8⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3402, 3375 (ОН, NH), 1728 (СООС), 1677 (СО), 1661 (СОН). Спектр ЯМР ¹H, **8и**, δ, м. д., Гц: 1.07т (3Н, J=7.1, СН₃); 1.31 с (3Н, СН₃СОH); 2.25 с (3Н, СН₃Ar); 2.43 д (1Н, J=13.8, СН₂); 2.77 уш. д (1Н, J=13.8, СН₂); 3.12 д (1Н, J=11.5, СН); 3.83-4.05 м (4Н, ОСН₂ и 2.СН); 4.91 уш. с 1Н, ОН); 6.92-6.97 м(2Н); 7.10-7.15 м (2Н); 7.17-7.22 м (2Н); 7.30-7.35 м (2Н); 7.30-7.35 м (2Н, 2.С₆Н₄); 9.48 с (1Н, NH).
Найдено, %: С 64.80; Н 5.51; N 3.45; Cl 8.31.

Взаимодействие амида 1в с халконом 6б (№11). Из 0.36 г (1.9 ммоль) **1в** и 0.6 г (1.9 ммоль) **6б** в присутствии пиперидина получили 0.42 г **7к**, т.пл. 250⁰С (ацетонитрил). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3512 (ОН), 3304 (NH), 1716 (СООС), 1703 (СО), 1656(СОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0,97 т (3Н, J=7.1, СН₃); 1.32 с (3Н, СН₃); 2.23 с (3Н, СН₃Ar); 2.46 д (1Н, J=13.8, СН₂); 2.85 уш. д (1Н, J=13.8, СН₂); 3.42 д (1Н, J=12.2, СН); 3.81 д (1Н, J=12.2, СН); 3.78-3.92 м (2Н, ОСН₂); 4.23 т (1Н, J=12.2, СНAr); 4,66 уш. с (1Н, ОН); 6.91-6.96 м (2Н, С₆Н₄СН₃); 7.23-7.28 м (2Н); 7.58-7.63 м (2Н, С₆Н₄NO₂); 8.06-8.11 м (2Н); 9.39 с (1Н, NH). Найдено, %: С 63.81; Н 5.59; N 6.27. С₂₄Н₂₆N₂O₇l. Вычислено, %: С 63.43; Н 5.77; N 6.16.

Взаимодействие амида 1г с халконом 6а (№12). Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1г** и 0.33 г (1.5 ммоль) **6а** в присутствии пиперидина получили 0.45 г смеси соединений **7л** и **13л** в соотношении 2:1. Дробной перекристаллизацией выделили **7л**, т.пл. 208-10⁰С (этанол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3500 (ОН), 3375(NH), 1720 (СООС), 1675 (СО), 1620 (СОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0.89 т (3Н, J=7.1, СН₃); 1.30 с (3Н, СН₃); 2.26 с (3Н, СН₃-Ar); 2.45 д (1Н, J=13.8, СН₂); 2.77 дд (1Н, J=13.8, 1.1, СН₂); 3.26 д (1Н, J=12.2, СН);

3.78 д (1H, J=12.2, CH); 3.83 к (2H, J=7.1, OCH₂); 4.05 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.43 д (1H, J=1.1, OH); 6.72 уш. д (1H, J=7.4, C₆H₄); 7.01 да (1H, J=7.9, 7.4, C₆H₄); 7.09-7.33 м (7H, Ar); 9.32 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.85; Н 6.29; N 3.81. C₂₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.40; Н 6.65; N 3.42. **13л**, т.пл. 204-5⁰С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3422 (OH), 3243 (NH), 1724 (CO), 1668, 1639 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.35 с (3H, CH₃COH); 2.26 с (3H, CH₃Ar); 2.27 с (3H, CH₃Ar); 2.52 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.70 да (1H, J=13.9, 1.1, CH₂); 3.15 д (1H, J=12.2, CH); 3.90 д (1H, J=12.2, CH); 4.10 т (1H, J=12.2, CHPh); 5.06 д (1H, J=1.1, OH); 6.71-6.79 м (2H, Ar); 6.99-7.27 м (9H); 7.32-7.37 м (2H); 9.32 с (2H, NH). Найдено, %: С 73.81; Н 6.25; N 5.68. C₂₉H₃₀N₂O₄. Вычислено, %: С 74.02; Н 6.43; N 5.95.

Взаимодействие амида 1г с халконом 6а (№13). Из 0.28 г (1.5 ммоль) **1г** и 0.33 г (1.5 ммоль) **6а** в присутствии ТЭА получили 0.25 г **7л**, т.пл. 209-10⁰С. Из фильтрата выделили 0.06 г **8л**, т.пл. 182-84⁰С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3393 (OH, NH), 1729 (COOC), 1699 (CO), 1682 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.03 т (3H, J=7.1, CH₃CH₂); 1.32 с (3H, CH₃COH); 2.25 с (3H, CH₃Ar); 2.44 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.77 да (1H, J=13.9, 1.6, CH₂); 3.15 д (1H, J=11.4, CH); 3.86-4.02 м (4H, OCH₂, и 2.CH); 4.92 уш. с (1H, OH); 6.73-6.77 м (1H); 6.99-7.01 м (2H); 7.08-7.15 м (2H); 7.18-7.24 м (2H); 7.29-7.34 м (2H, Ar); 9.43 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.85; Н 7.01; N 3.81. C₂₄H₂₇NO₅. Вычислено, %: С 70.40; Н 6.65; N 3.42.

Взаимодействие амида 1д с халконом 6б (№14). Из 1.02 г (5 ммоль) **1д** и 1.3 г (5 ммоль) **6б** в присутствии пиперидина получили 0.8 г **7м**, т.пл. 241⁰С (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3467 (OH), 3257 (NH), 1713 (COOC), 1651 (CO), 1600(CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.98 т (3H, J=7.0, CH₃); 1.33 с (3H, CH₃); 1.79 с (3H, CH₃); 2.22 с (3H, CH₃); 2.48 д (1H, J=13.8, CH₂); 2.83 д (1H, J=13.8, CH₂); 3.40 д (1H, J=12.2, CH); 3.87 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.89 д (1H, J=12.2, CH); 4.22 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.65 с (1H, OH); 6.78-6.83 м (2H, C₆H₃); 6.93 д (1H, J=7.8, C₆H₃); 7.59-7.64 м (2H, C₆H₄); 8.10-8.15 м (2H); 8.82 с (1H).

Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5 (CH₃); 17.1 (CH₃); 20.3 (CH₃); 28.1 (CH₃-Ar); 40.1 (CH-Ar); 43.4 (CH-Ar); 53.8 (CH₂); 55.8 (CH); 59.4 (OCH₂); 61.3 (CH); 72.4 (C-OH); 122.4, 125.0, 125.7, 129.6, 130.1, 131.4, 132.9, 133.7, 146.2, 148.3 (CH-Ar); 164.9 (NCO); 170.5 (OCO); 202.5 (CO). Найдено, %: С 64.31; Н 5.99; N 6.10. C₂₅H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: С 64.09; Н 6.02; N 5.98..

Взаимодействие амида 1е с халконом 6а (№15). Из 0.48 г (2.3 ммоль) **1е** и 0.5 г (2.3 ммоль) **6а** в присутствии пиперидина получили 0.39 г кристаллов, представляющих собой смесь **7н** и **13н** в соотношении 2:1, из которой были выделены дробной перекристаллизацией **7н**, т.пл. 219-220⁰С (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3501 (OH), 3291 (NH), 1721 (COOC), 1653 (CO), 1601 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.89 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.30 с (3H, CH₃COH); 2.44 д (1H, J=13.8, CH₂); 2.77 да (1H, J=13.8, 1.1, CH₂); 3.26 д (1H, J=12.2, CH); 3.70 с (3H, OCH₃); 3.74 д (1H, J=12.2,

CH); 3.83 к (2H, J=7.1, OCH₂); 4.04 т (1H, J=12.2, CHPh); 4.42 д (1H, J=1.1, OH); 6.66-6.71 м (2H, C₆H₄OCH₃); 7.09-7.15 м (1H, 4-H, Ph); 7.18-7.24 м (2H, 3,3¹-H, Ph); 7.25-7.30 м (2H, C₆H₄OCH₃); 7.28-7.33 м (2H, H-2,2¹, Ph); 9.27 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.36; Н 6.72; N 3.58. С₂₄H₂₇NO₆. Вычислено, %: С 67.75; Н 6.40; N 3.29. **13н**, т.пл. 233-4⁰С (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3513 (OH), 3313 (NH), 1724 (CO), 1673, 1648 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: **13н** 1.27 с (3H, CH₃OH); 2.48 д (1H, J=13.9, CH); 2.69 д (1H, J=13.9, CH); 3.10 д (1H, J=12.1, CH); 3.70 с (6H, 2(OCH₃)); 3.85 д (1H, J=12.1, CH); 4.08 т (1H, J=12.1, CH-Ar); 5.07 с (1H, OH); 6.62-6.66 м (4H, Ar); 7.04-7.4 м (9H, Ar); 9.2 с (1H, NH); 9.26 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.64; Н 6.41; N 5.28. С₂₉H₃₀N₂O₆. Вычислено, %: С 69.31; Н 6.02; N 5.57.

Взаимодействие амида 1е с халконом ба (№16). Из 0.3 г (1.5 ммоль) **1е** и 0.33 г (1.5 ммоль) **ба** в присутствии ТЭА получили 0.27 г **7н**, т.пл. 219⁰С.

Взаимодействие амида 1е с халконом ба в ацетонитриле (№ 17). Из 0.48 г (2.3 ммоль) **1е** и 0.5 г (2.3 ммоль) **ба** в присутствии ТЭА в ацетонитриле получили 0.31 г **13н**, т.пл. 234⁰С. Из фильтраата выделили 0.2 г **7н**, т.пл. 220⁰С.

Взаимодействие амида 1ж с халконом ба (№18). Из 0.33 г (1.5 ммоль) **1ж** и 0.33 г (1.5 ммоль) **ба** в присутствии ТЭА получили 0.34 г **7о**, т.пл. 195-6⁰С (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3507 (OH), 3358 (NH), 1727 (COOC), 1705 (CO), 1610(CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.89 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.31 с (3H, CH₃CON); 2.45 д (1H, J=13.8, CH₂); 2.84 дд (1H, J=13.8, 1.2, CH₂); 3,32 д (1H, J=12.2, CH); 3.83 к (1H, J=7.1, OCH₂); 3.87 д (1H, J=12.2, CH); 4.07 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.49 д (1H, J=1.2, OH); 7.08-7,14 м (1H, 4-H, C₆H₅); 7.17-7.23 м (2H, 3,3¹-H, C₆H₅); 7.29-7.34 м (2H, 2,2¹-H, C₆H₅); 7.65-7.70 м (2H, C₆H₄) и 8.02-8.07 м (2H); 10.11 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.43; Н 5.84; N 6.78. С₂₃H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 62.78; Н 5.49; N 6.36.

Взаимодействие амида 1ж с халконом ба (№19). Из 0.25 г (1.2 ммоль) **1ж** и 0.32 г (1.2 ммоль) **ба** в присутствии ТЭА получили 0.31 г **7п**, т.пл. 235-6⁰С (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3479 (OH), 3359 (NH), 1720 (COOC), 1693 (CO), 1613(CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 0.98 т (3H, J=7.1, CH₃); 1.33 с (3H, CH₃); 2.47 д (1H, J=13.9, CH₂); 2.91 д (1H, J=13.9, CH₂); 3,50 д (1H, J=12.2, CH); 3.87 к (2H, J=7.1, OCH₂); 3.93 д (1H, J=12.2, CH); 4.25 т (1H, J=12.2, CH-Ar); 4.74 уш. с (1H, OH); 7.60-7.70 м (4H, 2C₆H₄); 8.02-8.12 м (4H); 10.21 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 57.31; Н 4.42; N 8.35. С₂₃H₂₃N₃O₉. Вычислено, %: С 56.91; Н 4.78; N 8.66.

**ԱՐԻԼԻԴԵՆԱՅԵՏՈՔԱՅԱԽԱՄԱԹՎԻ ԷՍԹԵՐԻ ԵՎ ԱՅԵՏՈՔԱՅԱԽԱՄԱԹՎԻ
ԱՄԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՐՈՒՄ ՄԻԽԱԵԼԻ
ՌԵՏՐՈՌԵԱԿՅԻԱՅԻ ԸՆԹԱՆԱԼՈՒ ՆՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ
Ս. Ս. ՀԱՅՈՏՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ն. Մ. ԿԻԿՈՅԱՆ,
Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ և Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ**

Ցույց է տրվել, որ ացետոքաքայտաթմվի ամիդները և արիլիդենացետոքաքայտաթմվի էսթերի փոխազդեցությունը էթանոլում, պրիպերիդինի կամ տրիէթիլամինի ներկայությամբ ընթանում է սենյակային ջերմաստիճանում, և համաձայն ՄՄՊ-ի և ՌԿԱ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, առաջացնելով տեղակալված ցիկլոհեքսանոններ, երկու ռեգիոիզոմերների տեսքով:

Պարզվել է, որ կախված կատալիզատորի հիմնայնությունից և լուծիչի բնույթից (էթանոլ, ացետոնիտրիլ), նշված փոխազդեցության ընթացքում գոյանում է նաև Միխաելի ռետրոհեքսանոնի արգասիք՝ N¹,N³,2-տրիարիլ-4-հիդրօքսի-4-մեթիլ-6-օքսոցիկլոհեքսան-1,3-դիկարբոքսամիդ:

Արձանագրվել է ևս մեկ օրինաչափություն, համաձայն որի, փոխազդեցության ընթացքում գոյացած միջանկյալ ադուկտի կարբոցիկլման հետևանքով հիմնականում գոյանում է այն իզոմերը, որն առաջանում է ացետոքաքայտաթմվի էսթերային ֆորգամենտում առկա կարբոնիլ խմբի մասնակցությամբ: Այս հանգամանքը ցույց է տալիս, որ ադուկտի կարբոցիկլման ռեգիոքրիմիան հիմնականում կախված է փոխազդեցությանը մասնակցող երկու ացետիլ խմբի էլեկտրոֆիլությունից և ոչ թե նուկլեոֆիլությունից:

**ON THE POSSIBILITY OF MICHAEL RETROREACTION AT INTERACTION
OF ARYLIDENACETOACETIC ETHER WITH ACETIC ACID AMIDES**

**S. S. HAYOTSYAN^a, A. A. SARGSYAN^a, A. Kh. KHACHATRYAN^{a,b}, A. E. BADASYAN^a,
H. A. PANOSYAN^a, A. G. AYVAZYAN^a, N. M. KIKOYAN^c,
S. G. KONKOVA^a and M. S. SARGSYAN^a**

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

^bCrisis Management State Academy
1, Acharyan Str., Yerevan, 0040, Armenia

^cArmenian National Agrarian University
74, Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Tel.: +37493284843

It has been shown that interaction of arylamides of acetoacetic acid with ether of arylidenacetoacetic acid occurs in presence of piperidine or TEA at room temperature and according to data of PMR and XRD, forming the substituted cyclohexanones in the form of two regio isomers.

It was found that depending on the basicity of the catalyst and the nature of the solvent (ethanol, acetonitrile), the products of the Michael retro reaction - N¹,N³,2-triaryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides were also formed.

One more regularity has been discovered according to which in case of carbocyclization of the intermediate adduct, the isomer is mainly formed, which is

obtained by participation of the carbonyl group found in the fragment of acetoacetic ether. This fact prompts that the regiochemistry of the carbocyclization of adduct, principally, depends on electrophilicity of the acetic groups.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Grob C.A., Bauman W.* // Acta, 1955, v. 38, p. 594.
- [2] ARKIVOC, 2010, xi, p. 254.
- [3] *Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ХГС, 2015, т. 51, №7, с 682.
- [4] *Саргсян М.С., Асратян А. Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №2-3, с 262.
- [5] *Саргсян М.С., Айоцян С. С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с 137.
- [6] *Gein V.L., Lavandovskaya E.V., Nosova, Antonova M.V., Voromino E.V., Vahkrin M.J., Krivenko A.P.* // Pharm. Chem. Journal, 2007, v 41, №12, p. 643.
- [7] *Sheldrick G.M.* "Crystal structure refinement with SHELXL", Acta Cryst., 2015, C71, p. 3.

ПОВЕДЕНИЕ γ -ЛАКТОНОВ В РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

Т. В. КОЧИКЯН¹, М. А. САМВЕЛЯН¹, А. С. ГАЛСТЯН¹,
А. ГЕВОРГЯН² и П. ЛАНГЕР^{2,3}

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

² Ростокский университет, Институт химии
Германия, 18059, Росток, ул. Эйнштейна, 3а

³ Институт катализа при Ростокском университете
Германия, 18059, Росток, ул. Эйнштейна, 29а

Поступило 22 XI 2017

Реакцией, катализируемой палладием кросс-сочетания, синтезирован большой ряд ариленбисбутанолидов. Установлено, что варьированием каталитической системы в качестве основного продукта реакции Соногаширы можно получить двухзамещенные производные. Тестированием синтезированных соединений выявлена их ингибирующая активность относительно щелочных фосфатаз, в частности, b-TNAP и c-IAP. По активности синтезированные соединения сопоставимы с известными ингибиторами (левамизолем и L-фенилаланином).

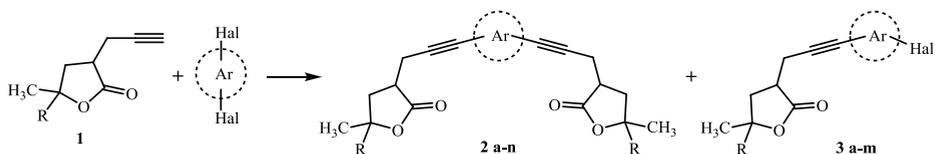
Библ. ссылок 19.

Производные бутанолидов широко распространены в растительном и животном мире, а бутанолидное кольцо является составной частью многих природных соединений. Большой интерес к этим соединениям объясняется их малой токсичностью и широким спектром физиологического действия, а отдельные представители этого класса соединений широко применяются в медицинской практике (Pilocarpine, Spiro-lactone, Podofilox, Drospirenone и т.д.). Наряду с этим продолжают интенсивные исследования по выделению из природного сырья полиморфных и гетероциклических соединений, содержащих бутанолидное кольцо [1-4], и установлению их строения, разработке новых методов синтеза как аналогов природных, так и новых представителей лактонсодержащих соединений [5-8]. Найден ряд соединений, обладающих цитотоксической и антимикробной активностью [9,10]. Впервые осуществ-

влен синтез (-)-изоамбреинолида, (+)-витексифолина D и (+)-витедоина B [11]. Учитывая огромный синтетический потенциал функционально замещенных бутанолидов и большую область их применения, очевидно, что разработка новых методов синтеза лактонсодержащих соединений и выявление их полезных свойств представляют актуальную задачу.

Исходя из сказанного с целью расширения ассортимента производных бутанолидов-4, выявления новых полезных свойств в их ряду, нами в качестве исходных соединений были выбраны 5,5-дизамещенные-3-(проп-2-инил)дигидрофуран-2(3*H*)-оны. Подобный выбор объясняется, с одной стороны, наличием небольшого числа методов синтеза алкинил-производных бутанолидов [12,13] и, с другой, соединения с терминальной алкинильной группой являются удобными исходными соединениями в реакциях кросс-сочетания, катализируемых палладием. Названный метод является важным для построения C-C и C-гетероатом связей в синтезе органических соединений [14,15]. Следует отметить также, что в литературе отсутствуют данные по особенностям поведения бутанолидов в реакциях кросс-сочетания. Известно, что в ряду последних определенное значение имеет реакция Соногаширы, позволяющая алкинировать атом углерода, находящийся в sp^2 -состоянии, реакция, которая широко применяется как в фундаментальных исследованиях, так и в промышленности фармацевтических препаратов, агрохимикатов и материалов с оптическими свойствами [16-18]

С целью разработки метода синтеза *бис*-лактонов была исследована реакция исходных **1a,b** с арилендигалогенидами в присутствии $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI в ДМФА, приведшая к смеси моно- и дизамещенных бутанолидов с достаточно низким (9-12%) суммарным выходом. С помощью колоночной хроматографии последней было установлено, что она состоит из арилензамещенных моно- и дибутанолидов. Для достижения поставленной цели варьированием катализаторов и условий реакций было найдено, что наилучшими катализаторами являются $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 мол.%), Cu_3PNBF_4 (трициклогексилтетрафторборат) (22 мол.%) и CuI (20 мол.%). Реакцию проводили в среде ДМФА и в атмосфере аргона при температуре 100-105°C. В качестве основания целесообразно применять триэтиламин (4 экв). Суммарный выход конечных продуктов составляет 54-84%.



1a. R = CH₃; **1b.** R = H; **2a.** R = CH₃, Ar = 2-CF₃-1,4-фенилен; **2b.** R = CH₃, Ar = тиофен-3,4-диил; **2c.** R = CH₃, Ar = тиофен-2,5-диил; **2d.** R = CH₃, Ar = пиридин-2,6-диил; **2e.** R = H, Ar = тиофен-3,4-диил; **2f.** R = CH₃,

Ar = пиридазин-3,6-диил; **2g**. R = CH₃, Ar = 1,3-фенилен; **2h**. R = CH₃, Ar = пиридин-3,5-диил; **2i**. R = CH₃, Ar = пиридин-2,5-диил; **2j**. R = CH₃, Ar = 3,5-дифтор-1,2-фенилен; **2k**. R = CH₃, Ar = хиноксалин-2,3-диил; **2l**. R = CH₃, Ar = 3-Br-тиофен-2,5-диил; **2m**. R = CH₃, Ar = 1,2-фенилен; **2n**. R = CH₃, Ar = пиридин-2,3-диил; **3a**. R = CH₃, Ar = 2-CF₃-4-Br-фенил; **3b**. R = CH₃, Ar = 4-Br-тиофен-3-ил; **3c**. R = CH₃, Ar = 4-Br-тиофен-2-ил; **3d**. R = CH₃, Ar = 5-Br-пиридин-2-ил; **3e**. R = H, Ar = 4-Br-тиофен-3-ил; **3f**. R = CH₃, Ar = 5-Br-пиридин-3-ил; **3g**. R = CH₃, Ar = 2-Br-4,6-дифторфенил; **3h**. R = CH₃, Ar = 2-Br-фенил; **3i**. R = CH₃, Ar = 3-Br-пиридин-2-ил; **3j**. R = H, Ar = 6-Br-пиридин-2-ил; **3k**. R = CH₃, Ar = 3-Br-бензо[b]тиофен-2-ил; **3l**. R = CH₃, Ar = 10-Br-антрацен-9-ил; **3m**. R = CH₃, Ar = 2-Br-4,5-диметоксифенил.

С целью предложения данного способа в качестве общего метода синтеза ариленбисбутанолидов были использованы различные по строению и характеру арилендигалогениды, одновременно позволяющие в дальнейшем установить связь и закономерности между строением и биологической активностью целевых **2a-n**.

Следует отметить, что в любом случае получается смесь моно- и ди-бутанолидов, которая разделяется колоночной хроматографией. Выходы ариленбутанолидов составляют 8-18%, а *бис*-производных – 38-73%. Так как исходные **1a,b** уже находятся в виде смеси стереоизомеров, то и все продукты были выделены в таком же виде, только в случае соединения **3j** удалось разделить стереомеры.

Все синтезированные соединения были протестированы на ингибирующую активность в отношении основных фосфатаз. Установлено, что большинство соединений проявляет ингибирующую активность по отношению как специфических (с-IAP), так и неспецифических (b-TNAP) тканей, сопоставимую с эталонными препаратами (левамизол и L-фенилаланин).

Таким образом, в области γ -лактонов впервые была применена реакция Соногаширы. Используемая каталитическая система оказалась наиболее функционально толерантной по отношению к бутанолидному кольцу, что позволило синтезировать целевые соединения с хорошими выходами. Очевидно, что в этой области дальнейшие исследования и поиск новых соединений с полезными свойствами целесообразны.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на приборах "Bruker AVANCE 250" и "ARX 300" с использованием дейтерированного хлороформа. Масс-спектрометрические данные получены с помощью электронной ионизации (ЭИ, 70 эВ), химической ионизации (CI, изобутан) (AMD MS40,

AMD 402 и Varian MAT CH7, MAT 731) или ионизацией электро-распылением (ESI, масс-анализатор типа "ESI-TOF/MS"). ИК-спектры сняты на спектрофотометрах "Bruker IFS 66 (FTIR)" и "Nicolet 205 (FTIR)". Для препаративной хроматографии использовали силикагель 60 (0.063-0.2 мм, 70-230 меш). Температуры плавления определены на микронагревательном столике "НМК 67/1825 Kuestner". Синтез **1a,b** осуществлен по [19].

Общий способ получения арилензамещенных-5,5-дизамещенных дигидрофуран-2(3H)-онов. В колбу Шленка, продуваемую аргоном, помещают 1 экв соответствующего арилендигалогенида, 0.2 экв CuI, 0.22 экв Cu_3PNBF_4 и 0.1 экв $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Колбу закрывают, полностью откачивают воздух, затем наполняют аргоном (процесс повторяют три раза). После этого с помощью шприца в реакционную колбу вводят 8 мл ДМФА (в расчете на 1 ммоль ариленгалогенида), 4 экв ТЭА и 3 экв соответствующего дигидрофуран-2(3H)-она. Смесь нагревают 8 ч при 100°C, охлаждают и концентрируют под пониженным давлением. Полученную смесь очищают колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смесь гептана и этилацетата.

3,3'-((2-(Трифторметил)-1,4-фенилен)бис(проп-2-ин-3,1-дилл)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2a). Выход 56%, т.пл. 128-130°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2977, 2944, 2235, 1748, 1497, 1422, 1376, 1323, 1281, 1170, 1118, 1069, 953, 917, 851, 717, 679, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 1.37-1.38 м (6H, 2 × Me), 1.46-1.47 м (6H, 2 × Me), 1.93-2.10 м (2H, CH_2CMe), 2.30-2.40 м (2H, CH_2CMe), 2.70-3.04 м (6H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.42 д (2H_{аром.}, $^4J = 0.92$), 7.60 с (1H_{аром.}). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц): $\delta, \text{м.д.} = -62.5$. Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 20.5, 20.7 (Me), 27.0, 27.2, 28.6, 28.8 (CH_2), 40.0, 40.2 (CH), 81.1, 82.6, 89.3, 93.7, 116.6, 120.7, 120.8, 120.9, 123.0, 125.2, 128.5 (C), 128.7, 128.8, 128.9, 129.0 (CH), 129.6, 130.8, 131.3, 131.8, 132.3 (C), 134.0, 134.2 (CH), 176.1, 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 446 (11) [M^+], 390 (14), 334 (100), 304 (15), 277 (11), 207 (10), 69 (31), 41 (38). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M^+] 446.16951. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$. Вычислено: M 446.16995.

3,3'-(Тиофен-3,4-диллбис(проп-2-ин-3,1-дилл)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2b). Выход 64%, т.пл. 96-98°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2976, 2934, 1752, 1455, 1372, 1268, 1186, 1121, 1033, 922, 797, 751, 690, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 1.38-1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.48 м (6H, 2 × Me), 1.90-2.17 м (2H, CH_2CMe), 2.30-2.60 м (2H, CH_2CMe), 2.71-3.07 м (6H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.28 с (2H, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 20.6, 20.7 (Me), 27.1, 27.3, 28.8, 40.1 (CH_2), 40.2, 40.3 (CH), 67.0, 74.1, 82.6, 87.9, 124.7 (C), 128.0 (CH), 176.2, 176.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 384 (13) [M^+], 328 (25), 244 (18), 215 (18), 176 (11), 145 (13), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M^+] 384.13984. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 384.13898.

3,3'-(Тιοфен-2,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2c). Выход 67%, т.пл. > 350°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2985, 2924, 1742, 1442, 1383, 1248, 1186, 1128, 1035, 926, 798, 741, 680, 606. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.28 с (6H, 2 × Me), 1.36 с (6H, 2 × Me), 1.90-2.03 м (2H, CH_2CMe), 2.21-2.30 м (2H, CH_2CMe), 2.60-2.80 м (4H, CH_2Csp), 2.90-2.96 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.83 с (2H, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.4 (CH_2), 28.8, 30.8 (Me), 41.0 (CH_2), 43.7 (CH), 68.0, 74.1, 82.5, 90.9 (C), 123.7, 131.3 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 384 (13) [M^+], 328 (25), 244 (18), 215 (18), 176 (11), 145 (13), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 384.13984. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 384.13898.

3,3'-(Пиридин-2,6-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2d). Выход 71%, т.пл. 104-106°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2976, 2933, 2235, 1753, 1558, 1442, 1374, 1265, 1185, 1134, 982, 922, 810, 729, 603. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.36 с (6H, 2xMe), 1.44 с (6H, 2 × Me), 1.96-2.04 с (2H, CH_2CMe), 2.34-2.42 м (2H, CH_2CMe), 2.61-2.70 м (2H, CH_2Csp), 2.90-2.95 м (2H, CH_2Csp), 2.98-3.10 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.25 д (2H, $^3\text{J} = 7.8$, $\text{CH}_{\text{Пиридин}}$), 7.53 т (1H, $^3\text{J} = 7.8$, $\text{CH}_{\text{Пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.7 (CH_2), 27.1, 28.8 (Me), 39.9 (CH), 40.5 (CH_2), 81.6, 82.7, 87.0 (C), 126.1, 136.5 (CH), 143.2 (C), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (100) [M^+], 364 (47), 267 (49), 234 (15), 180 (20), 167 (17), 152 (10), 43 (27). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 379.17768. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-(Тιοфен-3,4-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5-метилдигидрофуран-2(3H)-он) (2e). Вязкое масло, выход 56%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3289, 3106, 2930, 1756, 1452, 1386, 1352, 1177, 1116, 1048, 999, 943, 872, 794, 626. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.41-1.45 м (6H, 2 × Me), 1.72-2.00 м (2H, CH_2CMe), 2.44-3.00 м (8H, CH_2CMe , CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.45-4.60 м (2H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.20 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$), 7.36 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.4, 20.4 (CH_2), 20.9 (Me), 35.9 (CH_2), 40.6, 40.8 (Me), 70.6 (C), 75.2 (CH), 80.3, 88.9, 113.6 (C), 122.8 (CH), 124.3 (C), 128.7 (CH), 176.9, 177.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 356 (16) [M^+], 199 (46), 177 (70), 120 (13), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 356.10831. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 356.10823.

3,3'-(Пиридазин-3,6-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2f). Вязкое масло, выход 41%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1975, 2932, 2236, 1747, 1523, 1388, 1273, 1187, 1119, 1001, 953, 922, 848, 720, 624. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (6H, 2 × Me), 1.47 с (6H, 2 × Me), 2.06-2.13 м (2H, CH_2CMe), 2.40-2.45 м (2H, CH_2CMe), 2.74-2.82 м (2H, CH_2Csp), 2.95-3.02 м (2H, CH_2Csp), 3.05-3.16 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.41 с (2H, CHAr). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.1, 28.8 (Me), 39.8 (CH), 40.4 (CH_2), 79.4, 82.8, 93.1, 128.5 (C), 128.9 (CH), 132.0, 145.6 (C),

176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 380 (100) [M^+], 365 (54), 268 (63), 178 (16), 152 (24), 115 (16), 91 (12), 43 (38). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M]⁺ 380.17315. $C_{22}H_{24}N_2O_4$. Вычислено: M 380.17306.

3,3'-(1,3-Фениленбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2g). Вязкое масло, выход 79%. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2974, 2932, 2235, 1756, 1594, 1454 1374, 1265, 1185, 1135, 1036, 923, 795, 729, 688, 604. Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.50 с (6H, 2 × Me), 1.57 с (6H, 2 × Me), 2.12-2.23 м (2H, CH_2CMe), 2.41-2.50 м (2H, CH_2CMe), 2.77-2.85 м (2H, CH_2Csp), 2.91-2.98 м (2H, CH_2Csp), 3.10-3.20 м (2H, $C_{R,S}HCO$), 7.27-7.30 м (1H_{аром}), 7.35-7.40 м (2H_{аром}), 7.47 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7 (CH_2), 27.8, 29.0 (Me), 39.0 (CH_2), 39.2 (CH), 80.8, 81.6, 85.5, 122.4, 123.6 (C), 126.0, 130.1, 134.5 (CH), 175.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 378 (43) [M^+], 294 (24), 266 (100), 238 (34), 222 (21), 189 (18), 165 (31), 96 (32), 43 (39). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M]⁺ 378.18229. $C_{24}H_{26}O_4$. Вычислено: M 378.18256.

3,3'-(Пиридин-3,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2h). Выход 73%, т.пл. 98-100°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3040, 2979, 2233, 1748, 1583, 1454 1420, 1375, 1276, 1185, 1120, 1022, 951, 731, 701, 603. Спектр ЯМР 1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (6H, 2 × Me), 1.50 с (6H, 2 × Me), 2.00-2.14 м (2H, CH_2CMe), 2.32-2.41 м (2H, CH_2CMe), 2.70-2.80 м (2H, CH_2Csp), 2.84-2.93 м (2H, CH_2Csp), 3.00-3.10 м (2H, $C_{R,S}HCO$), 7.64 т (1H, $^4J = 1.92$, $CH_{\text{пиридин}}$), 8.47 с (2H, $CH_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.7 (CH_2), 27.2, 29.0 (Me), 40.0 (CH_2), 40.2 (CH), 78.5, 82.6, 90.5, 120.0 (C), 141.2, 150.4 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (24) [M^+], 267 (94), 239 (15), 191 (11), 181 (19), 152 (21), 95 (15), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M]⁺ 379.17824. $C_{23}H_{25}NO_4$. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-(Пиридин-2,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2i). Выход 64%, т.пл. 156-158°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2976, 2935, 2229, 1748, 1539, 1468, 1372, 1291, 1269, 1187, 1137, 1025, 950, 840, 692, 603. Спектр ЯМР 1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.36-1.37 м (6H, 2 × Me), 1.45 с (6H, 2 × Me), 1.97-2.11 м (2H, CH_2CMe), 2.30-2.43 м (2H, CH_2CMe), 2.63-3.10 м (6H, CH_2Csp , $C_{R,S}HCO$), 7.24-7.27 м (1H, $CH_{\text{пиридин}}$), 7.54-7.58 м (1H, $CH_{\text{пиридин}}$), 8.50 с (1H, $CH_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.3, 40.5 (CH_2), 79.1, 81.5, 82.6, 89.0, 91.5, 119.4 (C), 126.4, 139.0 (CH), 141.2 (C), 152.0 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (100) [M^+], 364 (38), 320 (39), 278 (22), 223 (23), 181 (10), 154 (16), 43 (32). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M]⁺ 379.17818. $C_{23}H_{25}NO_4$. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-((3,5-Дифтор-1,2-фенилен)бис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2j). Вязкое масло, Выход 41%. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3082, 2980, 2939, 2234, 1753, 1605, 1473, 1434, 1375, 1319, 1264, 1122, 1031, 1000, 918, 845, 754, 692, 660, 601. Спектр ЯМР 1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.37-

1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.50 м (6H, 2 × Me), 1.90-2.20 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.41 м (2H, CH₂CMe), 2.70-3.05 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 6.71-6.80 м (1H_{аром}), 6.86-6.90 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹⁹F (282.4 МГц), δ, м.д.: = -108.3, -105.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 414 (6) [M⁺], 302 (42), 269 (27), 239 (38), 214 (69), 201 (87), 137 (27), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 414.16389. C₂₄H₂₄F₂O₄. Вычислено: M 414.16372.

3,3'-(Хиноксалин-2,3-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2k). Вязкое масло, Выход 47%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2975, 2932, 2230, 1753, 1641, 1454, 1354, 1261, 1186, 1122, 1036, 923, 746, 665, 605. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д.: 1.41-1.52 м (12H, 4 × Me), 2.02-2.21 м (2H, CH₂CMe), 2.33-2.52 м (2H, CH₂CMe), 2.83-3.15 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.67-7.77 м (2H_{аром}), 7.95-8.02 м (2H_{аром}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 430 (9) [M⁺], 330 (14), 301 (16), 262 (100), 219 (20), 206 (32), 113 (15), 43 (31). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 430.18797. C₂₆H₂₆N₂O₄. Вычислено: M 430.18871.

3,3'-(3-Бромтиофен-2,5-диил)бис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2l). Вязкое масло, Выход 38%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3486, 2972, 2228, 1745, 1507, 1453, 1373 1266, 1185, 1120, 1032, 932, 827, 753, 602. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 1.35-1.37 м (6H, 2 × Me), 1.45-1.46 м (6H, 2 × Me), 1.88-2.10 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.40 м (2H, CH₂CMe), 2.70-3.06 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 6.90 с (1H, CH_{тиофен}). Спектр ЯМР ¹³C(62.9 МГц), δ, м.д.: 21.0 (CH₂), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.2 (CH₂), 67.0, 74.2, 74.4, 82.6, 92.4, 94.9, 114.8, 121.1, 124.0 (C), 133.5 (CH), 176.2 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 462 (18) [M⁺], 353 (15), 295 (17), 243 (11), 139 (14), 69 (23), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 462.04901. C₂₂H₂₃BrO₄S. Вычислено: M 462.04949.

3,3'-(1,2-Фениленбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2m). Вязкое масло, выход 44%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2977, 2935, 1753, 1455, 1372, 1270 1187, 1121, 1033, 985, 933, 832, 796, 752, 691, 601. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д.: 1.38-1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.48 м (6H, 2 × Me), 2.10-2.20 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.41 м (2H, CH₂CMe), 2.80-3.11 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.16-7.22 м (2H_{аром}), 7.32-7.40 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C(62.9 МГц), δ, м.д.: 19.7 (CH₂), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.2 (CH₂), 70.6, 80.4, 82.5, 90.8, 125.2 (C), 126.9, 129.2 (CH), 132.3, 133.4 (C), 176.5 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 378 (6) [M⁺], 276 (17), 266 (41), 233 (36), 212 (28), 191 (44), 165 (100), 43 (61). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 378.18219. C₂₄H₂₆O₄. Вычислено: M 378.18256.

3,3'-(Пиридин-2,3-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2n). Вязкое масло, выход 56%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2974, 2931, 2230, 1757, 1549, 1453, 1421, 1374, 1265, 1185, 1123, 1031, 926, 802, 749), 665, 605. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д., Гц: 1.40-1.50 м (12H, 4 × Me), 2.07-2.17 м (2H, CH₂CMe), 2.34-2.46 м (2H, CH₂CMe), 2.74-3.14 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.11-7.16 м (1H, CH_{пиридин}), 7.64-7.67 м (1H,

$\text{СН}_{\text{пиридин}}$), 8.43 d (1H, $^4\text{J} = 3.0$, $\text{СН}_{\text{пиридин}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (13) [M^+], 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 380.18600. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено: M 380.18563.

3-(3-(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3a). Вязкое масло, выход 13%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2977, 2944, 2235, 1748, 1497, 1422, 1376, 1323, 1281, 1170, 1118, 1069, 953, 917, 851, 717, 679, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.41 с (3H, Me), 1.49 с (3H, Me), 2.00-2.10 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.31-2.42 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.70-2.80 м (1H, $\text{СН}_2\text{Csp}$), 2.84-2.93 м (1H, $\text{СН}_2\text{Csp}$), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.33-7.37 м (1H $_{\text{аром}}$), 7.62 д (1H $_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.2$), 7.67 д (1H $_{\text{аром}}$, $^4\text{J} = 1.7$). Спектр ЯМР ^{19}F (282.4 МГц), δ , м.д.: -62.9. Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7 (СН_2), 26.2, 27.8 (Me), 27.9, 39.1 (СН_2), 39.3 (CH), 69.5, 79.5, 81.6, 87.9, 118.4, 118.5, 119.3, 121.8, 123.6, 126.6, 127.5 (C), 127.6, 128.8 (CH), 129.1, 129.6, 129.7 (C), 129.8, 129.9, 132.8, 133.0, 133.9, 134.6 (CH), 175.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 374 (3) [M^+], 318 (88), 288 (11), 261 (19), 239 (29), 209 (18), 182 (29), 139 (13), 69 (22), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 374.01170. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{O}_2$. Вычислено: M 374.01238.

3-(3-(4-Бромтиофен-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3b). Вязкое масло, выход 16%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3106, 2974, 2930, 1754, 1453, 1374, 1319, 1276, 1185, 1122, 998, 925, 825, 792, 752, 664, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.38 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 2.05-2.20 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.30-2.41 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.71-2.92 м (2H, $\text{СН}_2\text{Csp}$), 2.93-3.03 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.20 д (1H, $^4\text{J} = 3.5$, $\text{СН}_{\text{тиофен}}$), 7.35 д (1H, $^4\text{J} = 3.5$, $\text{СН}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7, 20.6 (СН_2), 27.2, 28.8 (Me), 40.1 (CH), 70.6, 76.1, 80.4, 82.6, 89.0, 113.6 (C), 122.8 (CH), 124.3 (C), 128.7 (CH), 176.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 311 (1) [M^+], 258 (50), 199 (18), 177 (65), 147 (20), 120 (20), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 311.98119. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{S}$. Вычислено: M 311.98141.

3-(3-(5-Бромтиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3c). Вязкое масло, выход 8%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2978, 2923, 1759, 1452, 1360, 1258, 1186, 1111, 1033, 923, 793, 747, 682, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (3H, Me), 1.46 с (3H, Me), 1.96-2.05 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.30-2.40 м (1H, $\text{СН}_2\text{CMe}$), 2.70-2.76 м (1H, $\text{СН}_2\text{Csp}$), 2.83-2.91 м (1H, $\text{СН}_2\text{Csp}$), 2.95-3.10 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.85 м (2H, $\text{СН}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 21.0 (СН_2), 27.2, 28.9 (Me), 40.0 (СН_2), 40.2 (CH), 75.0, 82.6, 91.2, 112.2, 123.1 (C), 126.8 (CH), 128.2 (C), 131.6 (CH), 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 311 (10) [M^+], 228 (25), 144 (18), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 311.98180. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$. Вычислено: M 311.98196.

3-(3-(5-Бромпирдин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3d). Выход 16%, т.пл. 107-109°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500, 3077, 2966, 2225, 1757, 1564, 1460, 1374, 1264, 1185, 1132, 1092, 1003, 951, 839,

746, 688, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.36 с (3H, Me), 1.45 с (3H, Me), 1.97-2.06 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.62-2.72 м (1H, CH_2Csp), 2.87-3.12 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.23 д (1H, $^3\text{J} = 8.3$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.70-7.74 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.54-8.55 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.1, 29.0 (Me), 40.0 (CH), 40.5 (CH_2), 81.0, 82.7, 88.5, 120.0 (C), 128.1, 139.1 (CH), 141.2 (C), 150.7 (CH), 176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307 (73) [M^+], 262 (63), 248 (65), 197 (100), 140 (17), 102 (10), 88 (39), 43 (91). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 307.01987. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Вычислено: M 307.02024.

3-(3-(4-Бромтиофен-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3е). Вязкое масло, выход 13%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3105, 2974, 1756), 1507, 1422, 1337, 1159, 1101, 1035, 956, 850, 792, 714, 664, 620. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 д (3H, J = 6.4, Me), 2.11-2.20 м (1H, CH_2CMe), 2.46-2.56 м (1H, CH_2CMe), 2.73-3.01 м (3H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.73-4.84 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.20 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$), 7.37 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 21.0 (Me), 21.3, 34.0 (CH_2), 38.6 (CH), 75.3 (CH), 89.0, 113.6 (C), 122.5 (CH), 124.3 (C), 128.8 (CH), 177.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 297 (13) [M^+], 199 (26), 177 (65), 120 (20), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 298.97330. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$. Вычислено: M 298.97359.

3-(3-(5-Бромпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3ф). Выход 11%, т.пл. 66-68°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3063, 2977, 2227, 1757, 1573, 1428, 1371, 1291, 1188, 1125, 1018, 953, 924, 806, 691, 599. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.00-2.10 м (1H, CH_2CMe), 2.33-2.41 м (1H, CH_2CMe), 2.70-2.80 м (1H, CH_2Csp), 2.86-2.95 м (1H, CH_2Csp), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.80-7.82 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.53 д (2H, J = 13.2, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.8 (CH_2), 26.2, 28.0 (Me), 39.0 (CH), 39.3 (CH_2), 81.6, 90.4 (C), 140.2 (CH), 148.2, 148.9 (C), 175.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307 (36) [M^+], 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 307.01976. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NB}$. Вычислено: M 307.02024.

3-(3-(2-Бром-4,6-дифторфенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3г). Выход 13%, т.пл. 100-102°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3289, 3061, 2977, 2242, 1755, 1582, 1446, 1421, 1391, 1347, 1268, 1191, 1132, 1000, 953, 920, 885, 846, 691, 602. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.41 с (3H, Me), 1.51 с (3H, Me), 2.06-2.20 м (1H, CH_2CMe), 2.36-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.80-2.90 м (1H, CH_2Csp), 2.91-3.00 м (1H, CH_2Csp), 3.04-3.12 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.80-6.90 м ($^1\text{H}_{\text{аром}}$), 6.96-7.00 м ($^1\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (282.4 МГц), δ , м.д.: -111.2, -99.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 342 (2) [M^+], 288 (44), 207 (62), 175 (18), 149 (24), 124 (10), 69 (16), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 342.00596. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{BrF}_2$. Вычислено: M 342.00615.

3-(3-(2-Бромфенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3h). Выход 18%, т.пл. 62-64°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3498, 3072, 2981, 2914,

1753, 1556, 1466, 1424, 1370, 1322, 1277, 1188, 1144, 1078, 1022, 962, 925, 763, 649, 621. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.13-2.22 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.42 м (1H, CH_2CMe), 2.74-2.96 м (2H, CH_2Csp), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.10-7.14 м (1H_{аром}), 7.17-7.25 м (1H_{аром}), 7.40-7.41 м (1H_{аром}), 7.50-7.54 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.2, 29.7 (Me), 40.1 (CH), 40.2 (CH_2), 81.3, 82.6, 90.8, 125.2, 125.4 (C), 127.0, 129.2, 132.3, 133.4 (CH), 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 306 (1) [M^+], 252 (56), 195 (15), 171 (100), 139 (33), 115 (69), 88 (17), 43 (79). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 306.02447. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. Вычислено: M 306.02499.

3-(3-(3-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3i). Выход 10%, т.пл 68-70 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2974, 2933, 2233, 1751, 1568, 1428, 1389, 1269, 1122, 1019, 952, 834, 748, 648, 603, 547. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (3H, Me), 1.49 с (3H, Me), 2.07-2.17 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.46 м (1H, CH_2CMe), 2.77-2.80 м (1H, CH_2Csp), 3.00-3.04 м (1H, CH_2Csp), 3.07-3.14 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.08 д.д (1H, $^3\text{J} = 8.2$, $^4\text{J} = 4.6$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.86 д.д (1H, $^3\text{J} = 8.2$, $^4\text{J} = 1.5$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.46 д.д (1H, $^3\text{J} = 4.6$, $^4\text{J} = 1.2$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц), δ , м.д.: 20.9 (CH_2), 27.1, 28.9 (Me), 40.0 (CH), 40.6 (CH_2), 81.0, 82.7, 91.7 (C), 123.6, 139.8 (CH), 143.4 (C), 148.2 (CH), 176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 309 (74) [M^+], 307 (M^+ , 74), 292 (72), 264 (65), 252 (64), 250 (50), 248 (60). Масс-спектр (ESI) m/z : найдено [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 308.02814. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Вычислено: $M+\text{H}$ 308.02807.

3-(3-(6-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3j, диастереомер 1). Выход 9%, т.пл. 67-69°С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3058, 2976, 2234, 1758, 1559, 1442, 1385, 1353, 1308, 1177, 1117, 1050, 985, 952, 808, 720, 624. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д.: 1.33-1.41 м (3H, Me), 1.72-2.00 м (1H, CH_2CMe), 2.10-2.44 м (1H, CH_2CMe), 2.56-2.72 м (1H, CH_2Csp), 2.83-3.00 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.44 - 4.80 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.23-7.26 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.40-7.65 м (2H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.4, 20.8 (CH_2), 20.9, 21.2 (Me), 30.9, 34.1 (CH_2), 38.3, 40.6, 75.2, 75.4 (CH), 81.6, 81.7, 86.7, 86.9 (C), 126.1, 126.2, 128.4, 128.5, 131.6, 131.9, 132.1 (CH), 133.2 (C), 136.5 (CH), 143.3 (C), 176.8, 177.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 293 (34) [M^+], 250 (70), 222 (32), 154 (42), 115 (100), 75 (35), 50 (43), 43 (78). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 293.00520. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$. Вычислено: M 293.00514.

3-(3-(6-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3j, диастереомер 2). Вязкое масло, выход 11%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3064, 2976, 2231, 1758, 1570, 1544, 1428, 1386, 1353, 1178, 1121, 1047, 1014, 952, 791, 725, 624. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.34-1.41 м (3H, Me), 1.72-1.83 м (1H, CH_2CMe), 2.10-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.56-2.73 м (1H, CH_2Csp), 2.84-3.00 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.45-4.80 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.27-7.30 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.35-7.40 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.42-7.50 м (1H,

СН_{пиридин}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.4, 20.8 (СН₂), 20.9, 21.2 (Ме), 35.7, 36.2 (СН₂), 38.2, 40.5 (СН), 70.6 (С), 75.2, 75.4 (СН), 75.6, 81.0, 88.0, 88.3 (С), 126.0, 127.4, 127.5, 138.4 (СН), 141.5, 143.4, 143.5 (С), 176.9, 177.1 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 293 (34) [M⁺], 250 (70), 222 (32), 154 (42), 115 (100), 75 (35), 50 (43), 43 (78). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M+H]⁺ 294.01222. C₁₃H₁₂BrNO₂. Вычислено: M+H 294.01242.

3-(3-(3-Бромбензо[в]тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3к). Выход 43%, т.пл. 146-148°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2982, 2868, 2227, 1943, 1748, 1554, 1450, 1429, 1375, 1316, 1275, 1187, 1119, 1027, 957, 921, 785, 748, 723, 633. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц), δ, м.д.: 1.42 с (3Н, Ме), 1.52 с (3Н, Ме), 2.13-2.21 м (1Н, СН₂СМе), 2.40-2.45 м (1Н, СН₂СМе), 2.82-2.91 м (1Н, СН₂Ссп), 3.00-3.06 м (1Н, СН₂Ссп), 3.10-3.15 м (1Н, С_{R,S}НСО), 7.37-7.46 м (2H_{аром}), 7.70-7.76 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.2 (СН₂), 26.2, 27.8 (Ме), 39.0 (СН), 39.2 (СН₂), 74.1, 82.0, 95.6, 112.4, 119.2 (С), 121.2, 122.5, 125.5, 125.5 (СН), 136.2, 137.0 (С), 175.3 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 262 (20) [M⁺], 249 (25), 227 (64), 171 (41), 152 (16), 126 (18), 69 (19), 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M+Na]⁺ 384.98705. C₁₇H₁₅BrO₂S. Вычислено: M+Na 384.98683.

3-(3-(10-Бромантрацен-9-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3л). Вязкое масло, выход 48%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3040, 3012, 2916, 1945, 1750, 1619 1450, 1374, 1320, 1254, 1109, 1024, 912, 751, 618. Спектр ЯМР ¹Н (250 МГц), δ, м.д.: 1.44 с (3Н, Ме), 1.50 с (3Н, Ме), 2.24-2.33 м (1Н, СН₂СМе), 2.42-2.51 м (1Н, СН₂СМе), 3.14-3.30 м (3Н, СН₂Ссп, С_{R,S}НСО), 7.53-7.63 м (4Н, СН_{антрацен}), 8.50-8.54 м (4Н, СН_{антрацен}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 406 (54) [M⁺], 350 (69), 295 (33), 239 (34), 213 (100), 187 (11), 120 (13), 43 (11). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M]⁺ 406.05537. C₂₃H₁₉BrO₂. Вычислено: M 406.05629.

3-(3-(2-Бром-4,5-диметоксифенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3м). Выход 68%, т.пл 126-128°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2972, 2837, 1758, 1599, 1508, 1456, 1436, 1387, 1239, 1261, 1205, 1136, 1014, 954, 847, 738, 670, 603. Спектр ЯМР ¹Н (250 МГц), δ, м.д.: 1.40 с (3Н, Ме), 1.50 с (3Н, Ме), 2.13-2.23 м (1Н, СН₂СМе), 2.34-2.42 м (1Н, СН₂СМе), 2.72-2.94 м (2Н, СН₂Ссп), 3.00-3.10 м (1Н, С_{R,S}НСО), 3.81 с (3Н, ОМе), 3.83 с (3Н, ОМе), 6.87 с (1H_{аром}), 6.97 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.5 (СН₂), 27.2, 28.8 (Ме), 40.2 (СН), 40.6 (СН₂), 56.0, 56.1 (ОМе), 81.3, 82.5, 88.9 (С), 115.0, 115.2 (СН), 116.5, 117.0, 148.0, 149.6 (С), 176.7 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 366 (27) [M⁺], 310 (100), 255 (24), 231 (59), 175 (13), 131 (16), 115 (19), 43 (26). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M]⁺ 366.04597. C₁₇H₁₉BrO₄. Вычислено: M 366.04612.

Գ-ԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՎԱՐՔԸ ՔՐՈՍ-ՆԱՄԱԿՅՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅՈՒՄ

S. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ,
Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ և Գ. ԼԱՆԳԵՐ

Պալարիտումով կատալիզվող քրոս-Համակցման ռեակցիայով սինթեզվել են մեծ թվով արիլենբիսբուտանոլիդներ և Հաստատված է, որ կատալիտիկ Համակարգի փոփոխությունը Սոնոգաշիրայի ռեակցիայով որպես Հիմնական վերջանյութ կարելի է ստանալ երկտեղակալված ածանցյալներ:

Ստացված միացությունների թեսթավորմամբ Հաստատված է, որ դրանք կարող են Հանդիսանալ ինհիբիտոր Հիմնային Փոսֆատազաների, մասնավորապես TNAP-ի և c-LIP-ի նկատմամբ: Ստացված միացությունների ակտիվությունը Համադրելի է Հայտնի ինհիբիտորների լեամիզոլի և L-Ֆենիլալանինի Հետ:

BEHAVIOR OF γ -LACTONES IN THE CROSS-COUPLING REACTION

T. V. GHOCHIKYAN¹, M. A. SAMVELYAN¹, A. S. GALSTYAN¹,
A. GEVORGYAN² and P. LANGER^{2,3}

¹Yerevan State University

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

E.mail: msamvelyan@ysu.am

²Institut für Chemie, Universität Rostock

Albert-Einstein Str. 3a, Rostock, 18059 Germany

³Leibniz-Institut für Katalyse, Universität Rostock

Albert-Einstein Str. 29a, Rostock, 18059 Germany

Great interest of derivatives butanolide originates from their low toxicity and broad spectrum of physiological activity, and some representatives of this class of compounds are widely used in medical practice. Examples are Pilocarpine, Spironolactone, Podophyllotoxin, Drospirenone, etc.. Taking into account huge synthetic potential of functionally substituted butanolides and wide range of their application, actually are development of new methods of synthesis of compounds containing a lactone ring and revealing their useful properties constitute important problems. In view of the aforesaid, we selected 5,5-disubstituted 3-(prop-2-yn-1-yl)oxolan-2-ones as starting compounds for the synthesis of new butanolide derivatives and studying their useful properties. This choice was dictated, on the one hand, by a few number of available methods for the synthesis of alkynyl derivatives of butanolides and on the other, by the fact that compounds possessing a terminal carbon-carbon triple bond are convenient reagents for palladium-catalyzed cross-coupling reactions. In this connection, the Sonogashira reaction is of some significance since it allows alkynylation of sp^2 -carbon atoms and is widely used in both fundamental research and large-scale manufacture of pharmaceuticals, agrochemicals, and optical materials. With the goal of developing a procedure for the synthesis of bis-lactones, we studied the reaction of 5-methyl- and 5,5-dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yl)oxolan-2-ones with dihaloarenes in the presence of $PdCl_2(PPh_3)$ and CuI in DMF. As a result, we obtained mixtures of mono- and bis-coupling products in a low overall yield (9–12%). The products were separated by column chromatography. Under these conditions, the overall yield of the coupling products reached 54–84%, for the scope of this reaction, various dihaloarenes and dihaloheteroarenes were involved with a view to determining a relation between the

structure and biological activity of coupling products. In all cases, we obtained mixtures of mono- and bis-coupling products which can be readily separated by column chromatography. In some cases, we succeeded in isolating either compound. All synthesized compounds were tested for inhibitory activity against alkaline phosphatases. Most of the compounds showed inhibitory activity against both tissue-specific (c-IAP) and tissue-nonspecific alkaline phosphatases (b-TNAP), which was comparable with the activity of levamisole and L-phenylalanine taken as reference drugs.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hu Ch.-L., Xiong J., Li J.-Y., Gao L.-X., Wang W.-X., Cheng K.-J., Yang G.-X., Liand J., Hu J.-F.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2016, p. 1832.
- [2] *Ya M.-S., Hu Sh.-M., Kong L.-Y., Luo J.* // *Tetrahedron*, 2015, v. 71, p. 8472.
- [3] *Yin Ch.-T., Wen Zh.-H., Lan Y.-H., Chang Y.-Ch., Wu Y.-Ch., Sung P.-J.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 2015, v. 63, p. 752.
- [4] *Shingaki M., Wauke Ts., Ahmadi P., Tanaka J.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, v. 64 p. 272.
- [5] *Phaenok S., Soorukram D., Kuhakarn Ch., Reutrakul V., Pohmakotr M.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2015, p. 2879.
- [6] *Zwanenburg B., Regeling H., van Tilburg-Joukema C. W., van Oss B., Molenveld P., de Gelder R., Timmemans P.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2016, p. 2163.
- [7] *Markovič M., Ďuranová M., Kooš P., Szolcsányi P., Gracza T.* // *Tetrahedron*, 2013, v. 69, p. 4185.
- [8] *Takahashi A., Ogura Y., Enomoto M., Kuwahara Sh.* // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, p. 6634.
- [9] *Trmcic M.V., Matovic R.V., Tovilovic G.I., Ristic B.Z., Trajkovic V.S., Ferjancic Z.B., Saicic R.N.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2012, p. 4933.
- [10] *Thomanek H., Schenk S.T., Stein E, Kogel K.H., Schikora A, Maison W.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2013, v. 11, p. 6994.
- [11] *Bouanou H., Tapia R., Cano M.J., Ramos J.M., Alvarez E.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2014, v. 12, p. 667.
- [12] *Habel A., Boland W.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2008, v. 6, p. 1601.
- [13] *Ya-Jun Jian, Yikang Wu.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2010, v. 8, p. 811.
- [14] *Seechurn C.C.C.J., Kitching M.O., Colacot T.J., Snieckus V.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2012, v. 51, p. 562.
- [15] *Doucet H., Hierso J.C.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2007, v. 46, p. 834.
- [16] *Chinchilla R., Najera C.* // *Chem.Soc.Rev.*, 2011, v. 40, p. 5084.
- [17] *Torboeg C., Beller M.* // *Adv.Synth.Cata.*, 2009, v. 351, p. 3027.
- [18] *Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2005, v. 44, p. 4442.
- [19] *Ghochikyan T.V., Arutyunyan E.V., Arutyunyan V.S., Avetisyan A.A.* // *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, v. 44, p. 1799.

СИНТЕЗ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННУЮ БУТ-2-ИНИЛЬНУЮ ГРУППУ, И ИХ АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА

М. О. МАНУКЯՆ^{1,2}, К. С. БАՐՏԵԳՅԱՆ¹, А. Х. ГЮЛЬНАЗАРՅԱՆ¹,
Р. В. ПАРОНИКՅԱՆ¹, Г. М. СТЕПАՆՅԱՆ¹, Н. С. МИНАՏՅԱՆ¹ и А. В. БАБАХАՆՅԱՆ²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: manukyanmeri@gmail.com

² Армянский государственный педагогический университет имени Х. Абовяна
Армения, 0010, Ереван, пр. Тиграна Меца, 17

Поступило 10 VII 2017

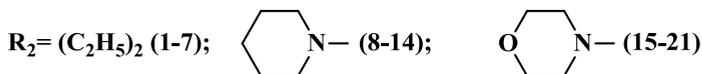
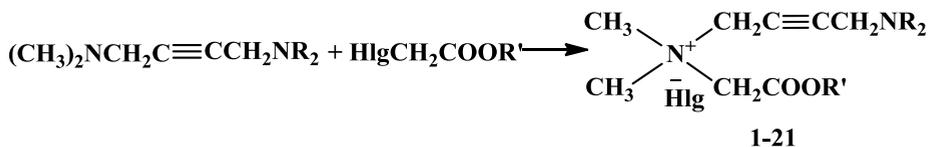
Взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобут-2-ина, 1-диметиламино-4-пиперидинобут-2-ина, 1-диметиламино-4-морфолинобут-2-ина с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы моноаммониевые соли. Изучение антимикробной активности полученных соединений показало, что соли, содержащие гидрофобные алкилокси-карбонилметильные радикалы, обладают выраженной антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 8.

Поверхностно-активные четвертичные аммониевые соли, содержащие непредельные группы, обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В указанном ряду были выявлены соединения, обладающие широким спектром бактерицидного действия [1-3]. В настоящее время весьма важной задачей является устойчивость патогенных микроорганизмов к действию применяемых лекарственных средств, что снижает, а иногда сводит на нет эффективность бактерицидного действия.

С целью получения новых бактерицидных средств взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобут-2-ина [4] с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы моноаммониевые соли 1-7. Изучена их антимикробная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Для изучения влияния структурных особенностей аммониевой соли на противомикробную активность интерес представляла замена диэтил-аминогруппы в молекуле ЧАС на гетероциклическую аминогруппу. С этой целью на основе 1-диметиламино-4-пиперидинобут-2-ина и 1-диметиламино-4-морфолинобут-2-ина [5] аналогичным образом синтезированы соли **8-14** и **15-21**, содержащие в 4-ом положении бутин-2-ильного радикала пиперидино- или морфолиногруппу. Целевые моноаммониевые соли в чистом виде получены в абсолютном эфире в мольном соотношении диамин-галогенид, 3:1, а в случае солей **8-14** с 4-пиперидинобут-2-инильной группой – в мольном соотношении 5:1.



$\text{R}' = \text{CH}_3$ (1, 8, 15); C_2H_5 (2, 9, 16); C_4H_9 (3, 10, 17); C_9H_{19} (4, 11, 18);

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ (5, 12, 19); $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ (6, 13, 20); $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (7, 14, 21)

$\text{Hlg} = \text{Br}$ (1, 8, 15); Cl (2-7, 9-14, 16-21)

$\text{X} = \text{Br}$ (1,8,15); Cl (2-7,9-14,16-21)

Все синтезированные соли представляют собой хорошо растворимые в воде вещества, строение которых подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектров, а чистота проверена методом ТСХ.

Антибактериальную активность соединений **1-21** изучали методами "диффузии в агаре" и "двукратных серийных разведений" на мясопептонном бульоне (*pH* 7.2-7.4) при бактериальной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды [6,7]. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента-Фишера. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Растворы соединений готовили в 0.9% водном растворе хлорида натрия в соотношении 1:20. Исследуемые вещества по 0.1 мл наносили на чашку Петри с посевами использованных штаммов микроорганизмов. Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения вещества после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37⁰С. Опыты повторяли не менее 3 раз.

В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон с учетом количества активного начала в таблетках [8], растворяя в ДМСО. Исследования антимикробной активности соединений **1-21** методом "диффузии в агаре" показали, что соединения **1**, **2**, **8-10** и **15-17** с метоксикарбонильными, этоксарбониль-

ными и бутоксиарбонильными радикалами не обладают антимикробной активностью. Исключение составляет диметил(4-диэтиламинобут-2-инил)бутоксикарбонилметиламмоний хлорид (**3**), проявляющий умеренную активность только в отношении грамотрицательных микробов, подавляя их рост на 14 мм.

Соединения **4-6**, **11-13** и **18-20**, содержащие нонильную, децильную и ундецильную группу, обладают выраженной антимикробной активностью ($d = 20-33$ мм) и в этом отношении несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон ($d = 23-25$ мм). При дальнейшем удлинении алкильного радикала в соединениях **7**, **14** и **21** с додецилоксикарбонилметильным радикалом антибактериальное действие несколько ослабляется ($d = 17-26$ мм).

В ходе изучения наиболее активных веществ методом "двукратных серийных разведений" нами установлено, что соединения **5**, **11** и **12**, как и фуразолидон, подавляют рост микробов в концентрации 31.2 мкг/мл. Соединение **6** по своей активности превосходит активность фуразолидона, подавляя рост бактерий в концентрации 15.6 мкг/мл, а минимальная подавляющая концентрация (МПК) остальных ЧАС в основном составляет 62.5-125 мкг/мл, а в случае соли **18** — 500-1000 мкг/мл.

Из результатов проведенных исследований следует, что замена алифатической диэтиламиногруппы в структуре ЧАС на пиперидино- или морфолиногруппы слабо влияет на антимикробную активность синтезированных соединений. Однако наличие гидрофобного алкилоксикарбонилметильного радикала приводит, в основном, к увеличению антимикробной активности исследуемых соединений. Таким образом, полученные результаты и выявленные связи между химической структурой и биологической активностью указывают на целесообразность поиска новых высокоэффективных соединений в данном ряду.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Армении в рамках научной темы 11В-1d024.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Specord IR-75" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Varian Mercury-300" (300.075 МГц) в $\text{DMSO-d}_6 / \text{CCl}_4$, 1:3 при 303 К; химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта — ТМС.

Анализ методом ТСХ проведен на пластинках "Silufol UV-254" в системе *n*-бутанол — этанол — вода — уксусная кислота, 10:7:6:4; проявление — параами йода.

Общая методика синтеза аммониевых солей 1-21. К 0.03 моля соответствующего диамина в 10 мл абсолютного эфира по каплям добавляли 0.01 моля алкилового эфира монобром(хлор)уксусной кислоты в 10 мл

абсолютного эфира (в случае солей **8-14** с 4-пиперидинобут-2-инильной группой диамин и галогенид брали в мольном соотношении 5:1). Реакционную смесь выдерживали несколько дней при комнатной температуре, образовавшуюся соль несколько раз промывали абсолютным гексаном (эфиром) и высушивали в эксикаторе над CaCl_2 . Полученные соли представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, соли же **9**, **10** и **17** — воскообразны. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 1135, 1180, 1730 (COO), 2230-2240 (C C).

4-(Диметиламино)-N-(2-метокси-2-гидроксиэтил)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний бромид (1). Выход 90%, т.пл. 104-105°C, R_f 0.34, $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 1.05 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 2.52 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.45 (с, 6H, NCH_3), 3.53 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 4.78 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.81 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диметиламино)-N-(2-этокси-2-оксиэтил)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (2). Выход 60%, т.пл. 58-60°C, R_f 0.41, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 1.07 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.35 (т, 3H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 2.56 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (с, 6H, NCH_3), 3.57 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.29 (к, 2H, $J=7.1$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутокси-2-гидроксиэтил)-4-(диметиламино)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (3). Выход 65%, т.пл. 62-63°C, R_f 0.38, $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.97 (т, 3H, $J=7.3$, CH_2CH_3), 1.04 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.36-1.48 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.49 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (с, 6H, NCH_3), 3.51 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.22 (т, 2H, $J=6.7$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диметиламино)-N,N-диметил-N-(2-нонилокси)-2-ин-1-аммоний хлорид (4). Выход 87%, т.пл. 59-60°C, R_f 0.43, $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J=6.8$, CH_2CH_3), 1.07 (т, 6H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.24-1.40 (м, 12H, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.51-2.59 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.50-3.55 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J=6.9$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Додецилокси)-2-оксиэтил)-4-(диметиламино)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (5). Выход 80%, т.пл. 66-67°C, R_f 0.40, $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J=6.7$, CH_2CH_3), 1.04 (т, 6H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.40 (м, 14H, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.49 (к, 4H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.50 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J=6.8$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диэтиламино)-N,N-диметил-N-(2-оксо-2(ундецилокси)этил)диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (6). Выход 73%, т.пл. 59-60°C, R_f 0.37, $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J=6.7$, CH_2CH_3),

1.06 (т, 6H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.39 (м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.53 (уш, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.54 (уш, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диэтиламино)-N-(2-(додецилоксозтил))-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (7). Выход 75%, т.пл., 60-61 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.41, $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.05 (т, 6H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.39 (м, 18H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.50 (к, 4H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.52 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Метокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний бромид (8). Выход 74%, т.пл. 95-96 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.40, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.53-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.40-2.46 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.81 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.84 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Этоксис-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (9). Выход 62%, воскообр., R_f 0.32, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.34 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.43-1.47 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.55-1.60 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.46-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.40 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.26 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутоксис-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (10). Выход 60%, воскообр., R_f 0.44, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 0.96 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.39-1.42 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.43-1.48 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.60 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.67-1.74 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.45-1.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.44 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.22 (т, 2H, $J = 6.7$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.88 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-N-(2-нонилокси)-2-оксоэтил-4-пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (11). Выход 80%, т.пл., 62-63 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.38, $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 1.24-1.37 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.53-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.62-1.70 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.42-2.50 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 4.19 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.66 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.71 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Децилокси)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (12). Выход 96%, т.пл., 56-58 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.40, $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.23-1.38 (м,

14H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.42-2.48 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.86 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-N-(2-оксо-2-(ундецилокси)этил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (13). Выход 83%, т.пл., 61-62°C, R_f 0.41, $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.22-1.47 (м, 18H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ и $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.64 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.64-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.44-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.40 (уш. т, 2H, $J = 2.0$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.87 (уш. т, 2H, $J = 2.0$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.90 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Додецилокси)-2-оксоэтил-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (14). Выход 75%, т.пл., 59-61°C, R_f 0.36, $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.23-1.40 (м, 18H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.52-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.663-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.40-2.47 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.36 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.21 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.86 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Метокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний бромид (15). Выход 80%, т.пл. 96-97°C, R_f 0.42, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.46-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.44 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.59-3.64 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.82 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.83 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Этокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (16). Выход 90%, т.пл. 48-49°C, R_f 0.39, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.35 (т, 3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 2.45-2.50 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.42 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.63-3.70 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.29 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.83 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.85 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (17). Выход 76%, воскообр., R_f 0.43, $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.97 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.36-1.48 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.63-1.73 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48-2.55 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.46 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.58-3.65 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.23 (т, 2H, $J = 6.7$, OCH_2), 4.89 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.90 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-4-морфолино-N-(2-ноноилокси)-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (18). Выход 75%, т.пл. 68-69°C, R_f 0.41, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.24-1.39 (м,

12H, CH₃(CH₂)₆), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.53 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.45 (т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.87 (т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₃)₂), 4.87 (с, 2H, CH₂COO).

N-(2-Децилокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (19). Выход 94%, т.пл. 69-71⁰С, R_f 0.38, C₂₂H₄₁ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.8, CH₂CH₃), 1.25-1.39 (м, 14H, CH₃(CH₂)₇), 1.64-1.73 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.47-2.52 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.44 (уш. т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.64 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.88 (уш. т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₃)₂), 4.89 (с, 2H, CH₂COO).

N,N-Диметил-4-морфолино-N-(2-ундецилокси)-2-оксиэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (20). Выход 92%, т.пл. 55-56⁰С, R_f 0.35, C₂₃H₄₃ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.7, CH₂CH₃), 1.24-1.39 (м, 16H, CH₃(CH₂)₈), 1.64-1.74 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.53 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.45 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.87 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₃)₂), 4.88 (с, 2H, CH₂COO).

N-(2-Додэцилокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (21). Выход 71%, т.пл. 51-52⁰С, R_f 0.37, C₂₄H₄₅ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.7, CH₂CH₃), 1.23-1.39 (м, 18H, CH₃(CH₂)₉), 1.64-1.74 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.52 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.44 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₂)₄O), 3.48 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.8, OCH₂), 4.89 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₃)₂), 4.89 (с, 2H, CH₂COO).

**ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԲՈՒՏ-2-ԻՆԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ
ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՄԻԿՐՈՒՄԱՅԻՆ
ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ, Ա. Խ. ԳՅՈՒՆԱԶԱՐՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՒՆԻԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ**

1-Դիմեթիլամինո-4-էթիլամինոբուտ-2-ինի, 1-դիմեթիլամինո-4-պիպերիդինոբուտ-2-ինի, 1-դիմեթիլամինո-4-մորֆոլինոբուտ-2-ինի փոխազդեցությամբ մոնոբրոմ(քլոր)քացախաթթվի ալկիլէսթերների հետ սինթեզվել են մոնոամոնիումային աղեր: Ստացված միացությունների հակամիկրոբային հատկությունների ուսումնասիրման արդյունքում պարզվել է, որ հիդրոֆոբ ալիօքսիկարբոնիլմեթիլ խումբ պարունակող աղերը օժտված են բարձր հակաբակտերիալ ակտիվությամբ:

SYNTHESIS OF AMMONIUM SALTS CONTAINING SUBSTITUTED BUT-2-YNYL GROUP AND THEIR ANTIMICROBIAL PROPERTIES

M. O. MANUKYAN^{1,2}, K. S. BARSEGHYAN¹, A. Kh. GYULNAZARYAN¹,
R. V. PARONIKYAN¹, H. M. STEPANYAN¹,
N. S. MINASYAN¹ and A. V. BABAKHANYAN²

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

² Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University
17, Tigran Mets Ave., Yerevan, 0010, Armenia

By interaction of 1-dimethylamino-4-diethylaminobut-2-yn, 1-dimethylamino-4-piperidinobut-2-yn, 1-dimethylamino-4-morpholinobut-2-yn with corresponding alkyl esters of monobromo(chloro)acetic acid new monoammonium salts have been synthesized.

The study of antimicrobial activity of the obtained compounds has shown that salts, containing hydrophobic alkoхуcarbonylmethyl radical reveal expressed antibacterial activity against gram positive and gram negative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабаханян А.В., Манукян М.О., Бабаян Ж.Р. // ЖПХ, 2008, т. 81, №3, с. 467.
- [2] Бабаханян А.В., Овакимян С.А., Бабаян Ж.Р. // Биол. ж. Армении, 2002. т.54, №3-4, с. 284.
- [3] Овакимян С.А., Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р. // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1-2, с. 97.
- [4] Манукян М.О., Барсегян К.С., Бабаханян А.В. // ЖОХ, 2012, т. 82, №11, с. 1807.
- [5] Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Манукян М.О. // ЖОХ, 2013, т. 83, №10, с. 1746.
- [6] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [7] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. чл.-корр. РАМН, Р.У.Хабриева, 2-е изд., М., Медицина, 2005, 826 с.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.

**СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
ГИДРАЗОНОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ α,β -ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ**

**В. О. ТОПУЗЯН¹, М. М. ХАЛАТЯН¹, А. А. ОГАНЕСЯН¹,
А. Р. МАНВЕЛЯН¹, Г. А. ПАНОСЯН¹ и Л. Х. ГАЛСТЯН²**

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

²Ереванский государственный университет

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

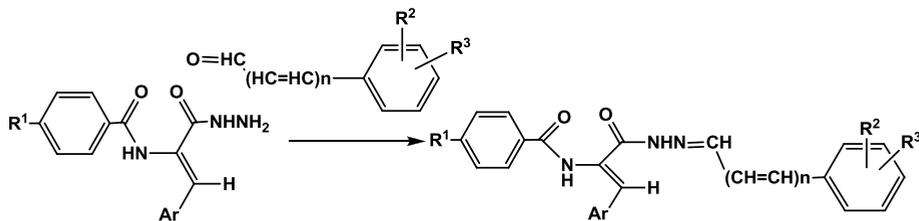
E-mail: vtop@web.am

Поступило 27 XII 2017

Осуществлен синтез гидразонов, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот, взаимодействием гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с различными альдегидами. На основании ЯМР ¹H исследований установлено, что в синтезированных соединениях α,β -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию, а гидразоновый остаток – антиконфигурацию. Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразонов в реакциях с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*). Рассчитаны первичные скорости реакции и время полунгибирования радикала ДФПГ* всех гидразонов. Установлено, что соединения, содержащие остаток 3,4-дигидроксibenзальдегида, проявляют сравнительно высокую ингибирующую активность по отношению к стабильному радикалу ДФПГ*. Определены концентрации, ингибирующие радикал ДФПГ* на 50% (IC_{50%}) соединений, обладающих сравнительно высокой активностью. Исследованные гидразоны превосходят 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол и витамин С, однако уступают галловой кислоте по параметру IC_{50%}.

Рис. 2, табл. 2, библиографических ссылок 6.

Ранее нами было установлено, что гидразиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот проявляют антирадикальную активность [1]. Настоящая работа посвящена синтезу и изучению антирадикальных свойств N-замещенных α -аминокоричноилгидразонов ариальдегидов (8-28).



R¹=H, Ar=C₆H₅, n=0, R²=4-OH, R³=H (8); R¹=H, Ar=C₆H₅, n=0, R²=2-OH, R³=5-Br (9); R¹=H, Ar=C₆H₅, n=0, R²=4-OH, R³=3-OH (10); R¹=H, Ar=C₆H₅, n=0, R²=4-OH, R³=5-OMe (11); R¹=H, Ar=C₆H₅, n=0, R²=4-OH, R³=5-OEt (12); R¹=H, Ar=C₆H₅, n=1, R²=H, R³=H (13); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=H (14); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=0, R²=3-OH, R³=4-OH (15); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=5-OMe (16); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=5-OEt (17); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=0, R²=2-OH, R³=5-Br (18); R¹=H, Ar=4-HOC₆H₄, n=1, R²=H, R³=H (19); R¹=H, Ar=4-MeOC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=5-OMe (20); R¹=H, Ar=4-MeOC₆H₄, n=0, R²=2-OH, R³=5-Br (21); R¹=H, Ar=3-MeO-4-HOC₆H₃, n=0, R²=4-OH, R³=5-OEt (22); R¹=H, Ar=3-MeO-4-HOC₆H₃, n=0, R²=4-OH, R³=3-OH (23); R¹=H, Ar=3-EtO-4-HOC₆H₃, n=0, R²=4-OH, R³=3-OH (24); R¹=H, Ar=3-O₂NC₆H₄, n=0, R²=2-OH, R³=5-Br (25); R¹=H, Ar=3-O₂NC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=5-OMe (26); R¹=4-Br, Ar=4-ClC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=H (27); R¹=4-Br, Ar=4-ClC₆H₄, n=0, R²=4-OH, R³=5-OEt (28).

Синтез целевых продуктов **8-28** осуществляли взаимодействием гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**1-7**) с различными ароматическими альдегидами в среде уксусной кислоты при комнатной температуре. Выходы полученных гидразонов **8-28** колеблются в пределах 45-97%.

ЯМР спектроскопическим методом досконально изучено строение гидразона **21**. Z-конфигурация C=C связи α,β -дегидроаминокислотного остатка и антиконформация C=N связи гидразинового остатка, а также отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹H установлены на основании интенсивных сигналов ЯЭО между протонами во фрагментах NH(8)N=CH(9)Ar и NH(8)COC=CH(7), наблюдаемых в спектре 2D-NOESY. Согласно полученным данным, гидразон **21** из четырех возможных изомеров имеет Z,E-конфигурацию (рис. 1).

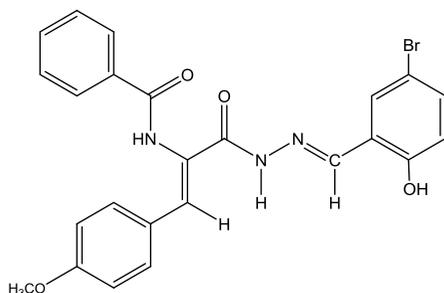


Рис. 1. Строение N-((Z)-3-(2-((E)-5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксипроп-1-ен-2-ил)бензамида (**21**).

Исходя из того, что в ЯМР ¹H спектрах всех гидразонов **8-28** синглетный сигнал водородного атома винильной группы α,β -дегидроаминокислотного остатка проявляется при 7.01-7.29 м.д., а синглетный сигнал водородного атома HC=N группы – при 8.16-8.49 м.д., можно

заключить, что в синтезированных гидразонах α,β -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию [2], а гидразоновый остаток является антиизомером [3].

Изучены антирадикальные свойства синтезированных гидразонов **8-28** (табл. 1). Исследования проводились с помощью их реакций со свободным стабильным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*), в среде метанола при температуре 25°C и соотношении реагентов 1:1. Измерения проводились спектрофотометрическим методом [4]. Количественная оценка антирадикальной активности (АРА, %) проводилась по формуле 1:

$$\text{АРА, \%} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, \quad (1)$$

где A_0 – оптическая плотность раствора в отсутствие ингибитора; A_1 – оптическая плотность раствора на данный момент в присутствии ингибитора.

Таблица 1

Данные антирадикальных свойств гидразонов **8-28**, ДВМР, витамина С и галловой кислоты

№	Подавление ДФПГ*, % (АРА, %)						V _{нач.} , % в с	T _{50%} , мин
	1 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин		
8	10.1	25.8	35.2	45.5	51.7	55.9	0.17	28.5
9	3.85	6.1	8.3	11.7	14.8	17.3	0.064	-*****
10	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	1.43	0.58****
11	42.6	62.1	68.8	73.3	75.2	76.3	0.71	2.7
12	44.7	63.2	68.8	72.0	72.9	73.7	0.75	2.2
13	1.6	1.95	1.95	2.3	2.3	2.3	0.026	-*****
14	24.5	52.5	65.6	76.0	80.4	82.6	0.41	4.7
15	86.6	88.2	88.2	88.2	88.2	88.2	1.44	0.57****
16	60.0	78.7	82.8	85.0	85.8	86.1	1.0	0.83****
17	39.4	61.8	70.7	77.6	81.6	83.1	0.66	2.91
18	28.1	62.1	73.6	81.0	83.5	84.6	0.47	3.58
19	17.6	44.3	58.1	71.1	77.9	80.7	0.29	8.0
20	36.4	58.2	66.9	73.4	76.5	78.0	0.61	6.55
21	3.3	5.2	7.7	11.5	14.7	17.1	0.055	*****
22	78.8	80.4	80.4	80.4	80.4	80.4	1.31	0.63****
23	81.0	84.0	86.9	88.3	88.8	89.1	1.35	0.63****
24	78.5	81.0	84.5	86.2	87.0	87.0	1.31	0.63****
25	3.1	4.4	5.3	7.2	9.6	10.7	0.052	*****
26	49.7	68.4	74.6	79.2	80.8	81.9	0.83	1.4
27	12.7	28.3	37.5	47.2	53.2	56.8	0.21	22.9
28	43.1	63.3	68.7	72.5	75.1	75.7	0.72	4.25
DBMP*	21.5	53.1	67.4	76.5	79.9	80.8	0.36	4,5
VC**	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	1.57	0.53****
GA***	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	1.46	0.56****

* – 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; ** – витамин С; *** – галловая кислота; **** – максимальный % ингибирования достигается в течение 1 мин, ***** – 50% ингибирование в течение 40 мин не наблюдается.

Рассчитаны также скорости реакции ДФПГ* с гидразонами в начальный момент (до 1 мин) времени. Скорости ($V_{нач.}$) исследуемых реакций определяли как тангенс угла наклона начального прямолинейного участка кинетической кривой (формула 2).

$$V_{нач} = \frac{I_1}{60'} \quad (2)$$

где I_1 – значение ингибирования ДФПГ* данным веществом через 1 мин.

Данные подавления 50% радикала ($T_{50\%}$) рассчитаны построением графика зависимости времени от процента подавления радикалов ДФПГ*.

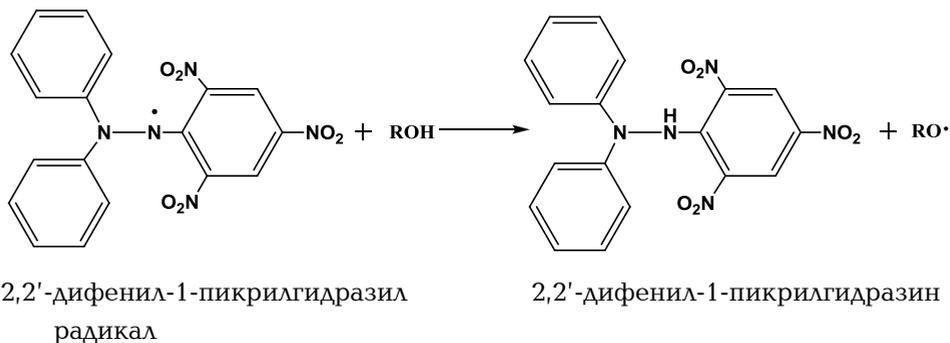
Данные АРА, %, $V_{нач.}$ и $T_{50\%}$ соединений **8-28** приведены в табл. 1. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что все синтезированные соединения, за исключением гидразона **13**, проявляют антирадикальные свойства по отношению к ДФПГ*. После 40 мин эта активность колеблется в пределах 10.7-89.1%. Из гидразонов **8-28** сравнительно высокими антирадикальными свойствами обладают те соединения, в молекулах которых имеется остаток 3,4-дигидроксибензальдегида (соед. **10, 15, 23, 24**). Отметим, что эти гидразоны как по начальной скорости реакции подавления радикала ДФПГ* ($V_{нач.}$), так и по времени подавления радикала на 50% ($T_{50\%}$) превосходят известный синтетический антиоксидант 2,4-дитрет-бутил-4-метилфенол (ДВМР) и мало уступают витамину С (VC), а также галловой кислоте (GA). Аналогичные результаты получены для соединения **22**, имеющего 3-метоксифенольный остаток как в α, β -дегидроаминокислотной, так и в альдегидной части гидразона.

Для соединений **10, 15, 17, 23** и **24** определяли величины $IC_{50\%}$, которые эквивалентны количеству субстрата, необходимого для восстановления половины радикала [5]. Полученные данные $IC_{50\%}$ представлены в табл. 2. Расчет проводили построением корреляционной прямой типа $y=kx+b$, при этом значение коэффициента достоверной корреляции (r^2) находилось в интервале 0.93-0.99, что свидетельствует о высокой достоверности проведенной аппроксимации. Согласно приведенным в табл. 2 данным, гидразоны **10, 15, 23** и **24** по значениям $IC_{50\%}$ превосходят показатели стандартных веществ – ДВМР и аскорбиновой кислоты, однако уступают галловой кислоте.

Значения $IC_{50\%}$ гидразонов **10**, **15**, **17**, **23**, **24**, 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA)

Соединение	r^2	$IC_{50\%}, \mu g \cdot ml^{-1}$
10	0.995	2.73
15	0.978	3.34
17	0.931	21.09
23	0.996	2.97
24	0.997	3.51
DBMP	0.998	16.6
VC	0.986	3.90
GA	0.999	1.97

Обобщая результаты проведенных исследований, следует констатировать, что все исследуемые гидразоны **8-28** реагируют со свободным стабильным радикалом ДФПГ \cdot , и скорости реакций в случае гидразонов различны. Очевидно, что исследуемый процесс протекает с отрывом от гидроксильной группы гидразона атома водорода, сопровождающимся превращением радикала ДФПГ \cdot в 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин.



Обращает на себя внимание вид кинетических кривых расходования ДФПГ \cdot в реакциях с гидразонами **8-28** (рис. 2). В большинстве случаев в начале реакции наблюдается резкое уменьшение количества ДФПГ \cdot , а затем в ходе реакции концентрации радикала медленно снижаются. Это, вероятно, связано с тем, что в процессе образуется новый радикал (RO \cdot), который по мере накопления проявляет конкурентность по отношению к ДФПГ \cdot .

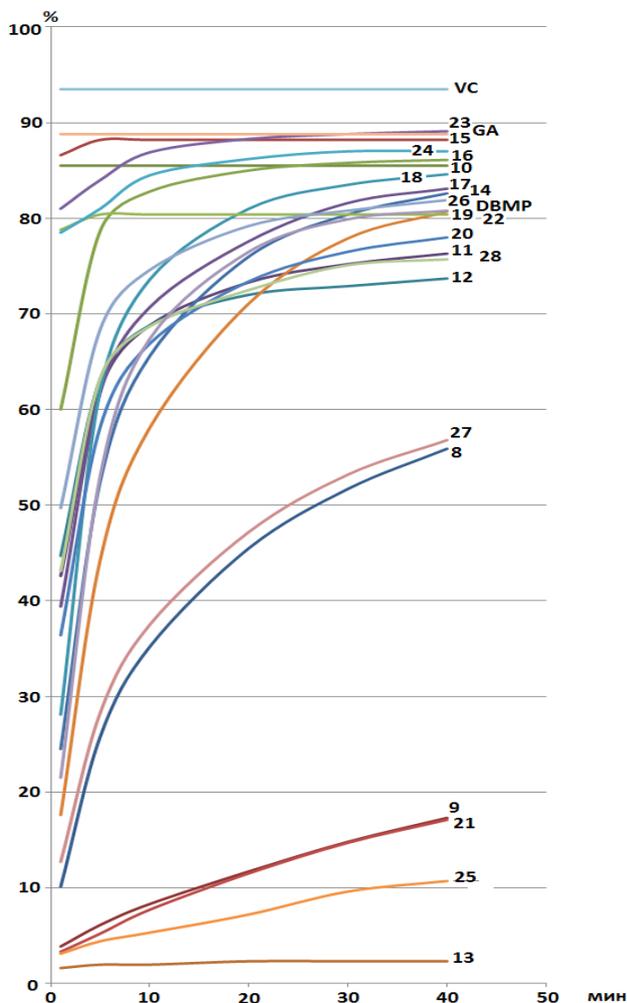


Рис. 2. Кинетические кривые антирадикальной активности гидразонов **8-28**, а также 2,5-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA). Мольное соотношение исследуемых соединений и ДФПГ = 1.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на приборе Varian "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС. ТСХ проведена на пластинках "TLC Silica gel 60 F $_{254}$ ", элюент — бензол/метанол (5/2), проявитель — УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа полученных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Синтез исходных гидразидов N-замещенных- α,β -дегидроаминокислот **1-7** осуществлен по методу, описанному в работе [6].

Общий способ синтеза гидразонов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (8-28). К смеси 0.005 моля гидразида N-замещенной α,β -дегидроаминокислоты (**1-7**) в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляют 0.0051 моля ароматического альдегида и оставляют при комнатной

температуре 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из этанола.

N-((1Z)-3-(2-(4-гидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (8). Выход 97.0%, т. пл. 288-290°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (СО-амидн.); 3185, 3291 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 6.75-6.81 (2H, м, C_6H_4); 7.07 (1H, с, $C=CH$); 7.23-7.37 (3H, м,) и 7.42-7.63 (7H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м, C_6H_5); 8.28 (1H, с, $N=CH$); 9.48 (1H, с), 9.92 (1H, с) и 11.37 (1H, уш. с, $2 \times NH$ и OH).

N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9). Выход 88.6%, т. пл. 249-251°C, R_f 0.83. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (СО-амидн.); 3315 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 6.85 (1H, д, $J = 8.7$, C_6H_3); 7.11 (1H, с, $C=CH$); 7.27-7.39 (4H, м), 7.44-7.57 (4H, м, C_6H_5) и 7.60-7.65 (2H, м, Ar); 8.03-8.08 (2H, м, C_6H_5); 8.49 (1H, с, $N=CH$); 10.04 (1H, уш. с), 11.52 (1H, уш. с) и 12.04 (1H, уш. с, $2 \times NH$ и OH).

N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксibenзилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (10). Выход 45.8%, т. пл. 256-259°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (СО-амидн.); 3308 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 6.73 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 6.87 (1H, д, $J = 8.1$, 1.9, C_6H_3); 7.08 (1H, с, $C=CH$); 7.23-7.37 (4H, м), 7.42-7.55 (3H, м), 7.57-7.62 (2H, м) и 8.02-8.07 (2H, м, $2 \times C_6H_5$ и 1H, C_6H_3); 8.20 (1H, с, $N=CH$); 8.78 (1H, уш. с, OH) и 8.91 (1H, уш. с, OH); 9.90 (1H, с, NH) и 11.33 (1H, с, NH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (11). Выход 67.6%, т. пл. 253-257°C, R_f 0.84. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (СО-амидн.); 3196, 3264 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 3.89 (3H, с, OCN_3); 6.78 (1H, д, $J = 8.1$, C_6H_3); 7.02 (1H, уш. д, $J = 8.1$, C_6H_3); 7.06 (1H, уш. с, $C=CH$); 7.24-7.38 (4H, м, Ar); 7.43-7.56 (3H, м, Ar); 7.58-7.64 (2H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м, Ar); 8.26 (1H, уш. с, $N=CH$); 8.93 (1H, с), 9.93 (1H, уш. с) и 11.39 (1H, уш. с, $2 \times NH$ и OH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-этоксибензилиден)гидразинил)-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (12). Выход 88.0%, т. пл. 231-234°C, R_f 0.74. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (СО-амидн.); 3189, 3280 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.45 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 4.12 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.79 (1H, д, $J = 8.2$, C_6H_3); 7.03 (1H, д, $J = 8.2$, 1.9, C_6H_3); 7.06 (1H, с, $C=CH$); 7.24-7.38 (4H, м), 7.43-7.56 (3H, м) и 7.58-7.64 (2H, м, Ar); 8.01-8.07 (2H, м, C_6H_5); 8.25 (1H, уш. с, $N=CH$); 8.82 (1H, уш. с), 9.92 (1H, уш. с) и 11.35 (1H, уш. с, $2 \times NH$ и OH).

N-((1Z)-3-оксо-1-фенил-3-(2-(3-фенилаллилиден)гидразинил)проп-1-ен-2-ил)-бензамид (13). Выход 72.3%, т. пл. 243-241°C, R_f 0.80. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (СО-амидн.); 3234 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 6.90 (1H, д, $J = 16.0$, $=CH$); 7.02 (1H, д, $J = 16.0$, 8.7, $=CH$); 7.04 (1H, с, $C=CH$); 7.23-7.38 (6H, м, Ar); 7.43-7.56 (5H, м, Ar); 7.58-7.63 (2H, м, Ar); 8.02-8.07 (2H, м,

Ar); 8.19 (1H, уш. д, J = 8.7, N=CH); 9.93 (1H, с, NH); 11.50 (1H, уш. с, NH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидроксibenзилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (14). Выход 80.0%, т. пл. 271-274°C, R_f 0.50. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1658 (СО-амидн.); 3186, 3273 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.70-6.79 (4H, м, C₆H₄); 7.04 (1H, с, C=CH); 7.41-7.55 (7H, м) и 8.02-8.08 (2H, м, Ar); 8.25 (1H, уш. с, N=CH); 9.43 (1H, с), 9.44 (1H, уш. с), 9.78 (1H, уш. с), 11.21 (1H, уш. с, 2 × OH и 2 × NH).

N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (15). Выход 94.1%, т. пл. 185-187°C, R_f 0.54. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (СО-амидн.); 3209(NH); 3500 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 6.71 (1H, д, J = 8.1, C₆H₃); 6.70-6.75 (2H, м, C₆H₄); 6.85 (1H, д,д, J = 8.1, 1.9, C₆H₃); 7.04 (1H, с, =CH); 7.28 (1H, уш. с, C₆H₃); 7.41-7.46 (2H, м, C₆H₄); 7.42-7.55 (3H, м) и 8.04-8.09 (2H, м, Ar); 8.17 (1H, уш. с, N=CH); 8.72 (1H, с), 8.90 (1H, уш. с), 9.42 (1H, с), 9.76 (1H, уш. с), 11.17 (1H, уш. с, 3 × OH и 2 × NH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (16). Выход 68.8%, т. пл. 246-248°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1667 (СО-амидн.); 3263, 3332 (NH); 3504 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 3.87 (3H, с, ОСН₃); 6.72-6.77 (2H, м, C₆H₄); 6.77 (1H, д, J = 8.0, C₆H₃); 6.99 (1H, уш. д, J = 8.0, C₆H₃); 7.04 (1H, с, C=CH); 7.41-7.55 (5H, м, C₆H₄ и C₆H₅); 7.31 (1H, уш. с, C₆H₃); 8.03-8.08 (2H, м, C₆H₅); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.91 (1H, уш. с), 9.45 (1H, с), 9.79 (1H, уш. с) и 11.27 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-этоксibenзилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (17). Выход 55.0%, т.пл. 262-264°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (СО-амидн.); 3246, 3295 (NH); 3460 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.44 (3H, т, J = 6.8, СН₃); 4.10 (2H, к, СН₂СН₃); 6.71-6.80 (3H, м) и 6.98-7.05 (2H, м, Ar); 7.29 (1H, с, =CH); 7.41-7.55 (5H, м) и 8.01-8.09 (2H, м, Ar); 8.22 (1H, уш. с, N=CH); 8.78 (1H, уш. с), 9.43 (1H, с), 9.78 (1H, уш. с) и 11.23 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (18). Выход 80.2%, т.пл. 269-271°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1661 (СО-амидн.); 3228, 3334 (NH), 3400 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 6.73-6.78 (2H, м, C₆H₄); 6.84 (1H, д, J = 8.7, C₆H₃); 7.08 (1H, уш. с, C=CH); 7.30 (1H, д,д, J = 8.7, 2.4, C₆H₃); 7.44-7.57 (6H, м) и 8.05-8.10 (2H, м, Ar); 8.46 (1H, уш. с, N=CH); 9.50 (1H, с), 9.89 (1H, уш. с), 11.59 (1H, уш. с) и 11.92 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

N-((1Z)-1(4-гидроксифенил)-3-оксо-3-(2-(3-фенилаллилиден)гидразинил)проп-1-ен-2-ил)бензамид (19). Выход 84.7%, т. пл. 295-298°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1655 (СО-амидн.); 3228, 3317 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 6.71-6.76 (2H, м, C₆H₄); 6.88 (1H, д, J = 16.0, C=CHPh); 7.00 (1H, д,д, J = 16.0, 9.0, C=CH); 7.01 (1H, с, C=CH); 7.22-7.28 (1H, м, C₆H₅);

7.30-7.37 (2H, м, C₆H₅); 7.42-7.53 (7H, м, Ar); 8.04-8.09 (2H, м, C₆H₅CO); 8.16 (1H, уш. д, J = 7.7, N=CH); 9.45 (1H, с), 9.78 (1H, уш. с) и 11.36 (1H, уш. с, 2 × NH и OH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксисбензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (20). Выход 94.0%, т.пл. 245-248°C, R_f 0.50. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1652 (СО-амидн.); 3191 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.88 (3H, уш. с, OCH₃); 6.77 (1H, уш. д, J = 8.1, C₆H₃); 6.85-6.90 (2H, м, C₆H₄); 7.00 (1H, уш. д, J = 8.1, C₆H₃); 7.07 (1H, с, C=CH); 7.33 (1H, уш. с, C₆H₃); 7.43-7.60 (5H, м, C₆H₄ и C₆H₅); 8.02-8.08 (2H, м, C₆H₅); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.96 (1H, уш. с), 9.84 (1H, уш. с) и 11.30 (1H, уш. с, 2 × NH и OH).

N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (21). Выход 87.2 %, т. пл. 254-257°C, R_f 0.78. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1642 (СО-амидн.); 3265, 3305 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 3.81 (3H, с, OMe); 6.84 (1H, д, J = 8.8, C₆H₃); 6.86-6.91 (2H, м, C₆H₄OMe); 7.12 (1H, уш. с, C=CH); 7.30 (1H, д, д, J = 8.8, C₆H₃); 7.45-7.56 (4H, м, Ar); 7.56-7.61 (2H, м, C₆H₄); 8.05-8.10 (2H, м, C₆H₅); 8.47 (1H, уш. с, N=CH); 9.94 (1H, уш. с, NH); 11.56 (1H, уш. с, OH); 11.96 (1H, уш. с, NH).

N-((1Z)-3-(2-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (22). Выход 57.4%, т. пл. 251-254°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1648 (СО-амидн.); 3186, 3305 (NH); 3495 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.44 (3H, т, J = 6.9, CH₃); 3.61 (3H, с, OCH₃); 4.11 (2H, уш. к, J = 6.9, CH₂); 6.75 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃); 6.78 (1H, уш. д, J = 8.0, C₆H₃); 7.01 (1H, уш. д, J = 8.0, C₆H₃); 7.02 (1H, д, д, J = 8.2, 1.9, C₆H₃); 7.10 (1H, уш. с, C=CH); 7.25 (1H, д, J = 1.9, C₆H₃); 7.29 (1H, уш. с, C₆H₃); 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅); 8.07-8.13 (2H, м, C₆H₅); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.79 (1H, уш. с), 8.91(1H, с); 9.83 (1H, уш. с); 11.20 (1H, уш. с, 2 × NH и 2 × OH).

N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (23). Выход 73.0%, т. пл. 269-272°C, R_f 0.30. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1640 (СО-амидн.); 3190, 3278 (NH); 3420 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 3.60 (3H, с, OCH₃); 6.72 (1H, д, J = 8.1, =CH); 6.74 (1H, д, J = 8.3, =CH); 6.85 (1H, д, д, J = 8.1, 1.8, =CH); 7.01 (1H, д, д, J = 8.3, 1.8, =CH); 7.12 (1H, с, =CH); 7.24 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.28 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.43-7.56 (3H, м, Ph); 8.08-8.14 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, уш. с, N=CH); 8.74 (1H,с), 8.90 (2H, уш. с), 9.81 (1H, уш. с) и 11.15 (1H, уш. с, 2 × NH и 3 × OH).

N-((1Z)-3-(2-(3,4-дигидроксибензилиден)гидразинил)-1-(4-гидрокси-3-этоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (24). Выход 53.0%, т. пл. 245-248°C, R_f 0.31. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1645 (СО-амидн.); 3190, 3227 (NH); 3503 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.23 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 3.78 (2H, к, J = 7.0, OCH₂); 6.72 (1H, д, J = 8.1, =CH); 6.75 (1H, д, J = 8.3, =CH); 6.85

(1H, д,д, J = 8.1, 1.8, =CH); 6.99 (1H, д,д, J = 8.3, 1.8, =CH); 7.12 (1H, с, C=CH); 7.22 (1H, д, J = 1.8, =CH); 7.28 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃); 7.43-7.56 (3H, м, Ph); 8.08-8.13 (2H, м, Ph); 8.19 (1H, уш. с, N=CH); 8.76 (1H, уш. с), 8.80 (1H, с), 8.91 (1H, уш. с), 9.80 (1H, уш. с) и 11.16 (1H, уш. с, 2×NH и 3×OH).

N-((1Z)-3-(2-(5-бром-2-гидроксибензилиден)гидразинил)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (25). Выход 82.0%, т. пл. 242-245°C, R_f 0.80. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1665 (СО-амидн.); 3237 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 6.85 (1H, д, J = 8.7, C₆H₃); 7.23 (1H, с, C=CH); 7.32 (1H, д,д, J = 8.7, 2.5, C₆H₃); 7.46-7.58 (4H, м, Ar); 7.62 (1H, т, J = 8.0, C₆H₄); 7.98-8.05 (3H, м, Ar); 8.14 (1H, д,д,д, J = 8.2, 2.3, 1.0, C₆H₄); 8.51-8.53 (2H, м), 10.18 (1H, уш. с), 11.41 (1H, с) и 12.09 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

N-((1Z)-3-(2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил)-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (26). Выход 88.0%, т. пл. 248-250°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1661 (СО-амидн.); 3211 (NH); 3644 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 3.89 (3H, с, ОСН₃); 6.79 (1H, д, J = 8.1, C₆H₃); 7.03 (1H, д,д, J = 8.1, 1.7, C₆H₃); 7.18 (1H, с, C=CH); 7.34 (1H, д, J = 1.7, C₆H₃); 7.43-7.55 (3H, м, Ar); 7.60 (1H, т, J = 8.0, C₆H₄); 7.95-8.04 (3H, м, Ar); 8.11 (1H, д,д,д, J = 8.3, 2.3, 1.0, C₆H₄); 8.28 (1H, с, N=CH); 8.49 (1H, уш. с, C₆H₄); 8.99 (1H, уш. с), 10.09 (1H, уш. с) и 11.48 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

4-Бром-N-((1Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-(4-гидроксибензилиден)гидразинил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (27). Выход 66.0%, т. пл. 274-277°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1661 (СО-амидн.); 3209, 3335 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.75-6.80 (2H, м, C₆H₄); 7.07 (1H, с, C=CH); 7.29-7.34 (2H, м, C₆H₄); 7.49-7.65 (6H, м, Ar); 7.93-8.00 (2H, м, C₆H₄Br); 8.27 (1H, уш. с, N=CH); 9.48 (1H, с), 9.99 (1H, уш. с) и 11.37 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

4-Бром-N-((1Z)-1-(4-хлорфенил)-3-(2-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)гидразинил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)бензамид (28). Выход 57.5%, т. пл. 237-239°C, R_f 0.80. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1676 (СО-амидн.); 3210 (NH); 3425 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 1.45 (3H, т, J = 6.9, СН₃); 4.12 (2H, к, J = 6.9, СН₂); 6.79 (1H, д, J = 8.1, C₆H₃); 7.03 (1H, уш. д, J = 8.1, C₆H₃); 7.06 (1H, с, C=CH); 7.28-7.35 (3H, м, Ar); 7.55-7.65 (4H, м, Ar); 7.94-8.00 (2H, м, C₆H₄Br); 8.24 (1H, уш. с, N=CH); 8.83 (1H, уш. с), 10.00 (1H, уш. с) и 11.38 (1H, уш. с, 2×NH и OH).

Определение антирадикальных свойств. Кинетику реакций гидразонов **8-28**, а также 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола, витамина С и галловой кислоты с ДФПГ[•] при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре "Specord UV-VIS" (Германия) по изменению во времени оптической плотности ДФПГ[•] при 520 нм. Исходные концентрации ДФПГ[•] – 0.025 × 10⁻⁵ моль/л, соединений **8-28** – 1.25 × 10⁻⁵ моль/л.

К 2.0 мл раствора ДФПГ* в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси от 1 до 40 мин.

Определение значений $IC_{50\%}$ осуществляли вышеуказанным способом варьированием соотношений ДФПГ* – исследуемое соединение от 1/1 до 1/0.025, при этом использованы данные измерений через 10 мин после приготовления смеси.

N-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ α,β -ԴԵՆԻԴՐՈԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՆԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Մ. Մ. ԽԱԼԱԹՅԱՆ, Ա. Ա. ՆՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Ա. Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ**

N-Տեղակաված α,β -դեհիդրոամինաթթուների հիդրազիդները տարբեր պլեխիդների հետ փոխազդեցությամբ իրականացվել է α,β -դեհիդրոամինաթթվային մնացորդ պարունակող հիդրազոնների սինթեզ: ՄՄՌ հետազոտությունների միջոցով որոշվել է, որ սինթեզված միացություններում α,β -դեհիդրոամինաթթվային մնացորդն ունի Z-կոնֆիգուրացիա, իսկ հիդրազոնային մնացորդը հանդես է գալիս անտիրիզոմերի ձևով: Հետազոտվել է սինթեզված միացությունների հակառադիկալային հատկությունը, ելնելով նրանց և 2,2'-դիֆենիլ-1-պիրիլհիդրազի կայուն ռադիկալի (ԴՖՊՀ) փոխազդեցությունից: Բորր հիդրազոնների համար հաշվարկված են ռեակցիայի առաջնային արագությունը և ԴՖՊՀ* ռադիկալի կիսաջեզոքացման ժամանակը: Պարզված է, որ հիդրազոնային հատվածում 3,4-դիհիդրօքսիբենզալդեհիդային մնացորդ պարունակող միացությունները ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր ընդունակություն մարելու ԴՖՊՀ* կայուն ռադիկալը: Համեմատաբար բարձր ակտիվությամբ օժտված միացությունների համար որոշվել է ԴՖՊՀ* ռադիկալը 50%-ով մարող կոնցենտրացիան ($IC_{50\%}$): Այս պարամետրով հետազոտվող հիդրազոնները գերազանցում են 2,6-դիտրետ-բուտիլ-4-մեթիլֆենոլին և վիտամին C-ին, սակայն զիջում են գալաթթվին:*

SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF HYDRAZONES OF N – SUBSTITUTED α,β -DEHYDROAMINOACIDS

**V. O. TOPUZYAN¹, M. M. KHALATYAN¹, A. A. HOVHANNISYAN¹,
A. R. MANVELYAN¹, H. A. PANOSYAN¹ and L. Kh. GALSTYAN²**

¹Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

²Yerevan State University

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

E-mail: vtop@web.am

The synthesis of hydrazones containing residue of α,β -dehydroaminoacids has been carried out by interaction of the hydrazides of N – substituted α,β -dehydroaminoacids with different aldehydes. Based on NMR study, it is determined that α,β -dehydroaminoacid residue has Z – configuration, while the hydrazone residue is anti – isomer in the synthesized compounds. The antiradical activity of the synthesized

hydrazones has been investigated under their interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) stable radical. The primary velocity of the reaction and the time of the semi – deceleration of DPPH[•] radical have been computed for all synthesized hydrazones. It is determined that the compounds containing the residue of 3,4-dihydroxybenzaldehyde demonstrate relatively high inhibitive activity towards DPPH[•] stable radical. The concentration inhibiting DPPH[•] radical by 50 % (IC_{50%}) is determined for the compounds which have relatively high antiradical activity. According to this parameter (IC_{50%}) the studied hydrazones have higher value of IC_{50%} than 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (DBMP) and vitamin C, while they have less value of IC_{50%} than gallic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 357.
- [2] Morgenstern A.P., Schutig C., Nanta Th.H. // Chem. Commun., 1969, №7, p. 321.
- [3] Рутавичюс А., Валюлене С., Куодис З. // ХГС, 2000, №7, с. 966.
- [4] Molyneux P. // Songklanakarin J.Sci.Technol., 2004, v. 26, p. 211.
- [5] Huang D., Ou B., Prior R.L. // J.Agric.Food Chem., 2005 v. 53, №6, p. 1841.
- [6] Nalepa K., Bekarek V., Slouka J. // J. Prakt. Chem., 1972, v. 314, p. 851.

**НОВЫЕ СТИРИЛПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНОВ И
БИЦИКЛИЧЕСКИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИМИДИНОВ
С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА**

Г. Т. ГУКАСЯН¹, А. А. АРУТЮНЯН^{1,2} и Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2}

¹Российско-Армянский (Славянский) университет, Ереван

²Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 28 III 2018

Взаимодействием 5-замещенных-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов и 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-онов с ароматическими и гетероциклическими альдегидами синтезированы новые пиримидины и пиридо[1,2-а]пиримидины с ненасыщенными заместителями в положении 2 обоих гетероциклов. Изучение антибактериальных и антимоноаминоксидазных свойств синтезированных соединений показало, что они наряду со слабой антибактериальной активностью в отношении четырех штаммов грамположительных и грамотрицательных микробов обнаружили некоторые антимоноаминоксидазные свойства.

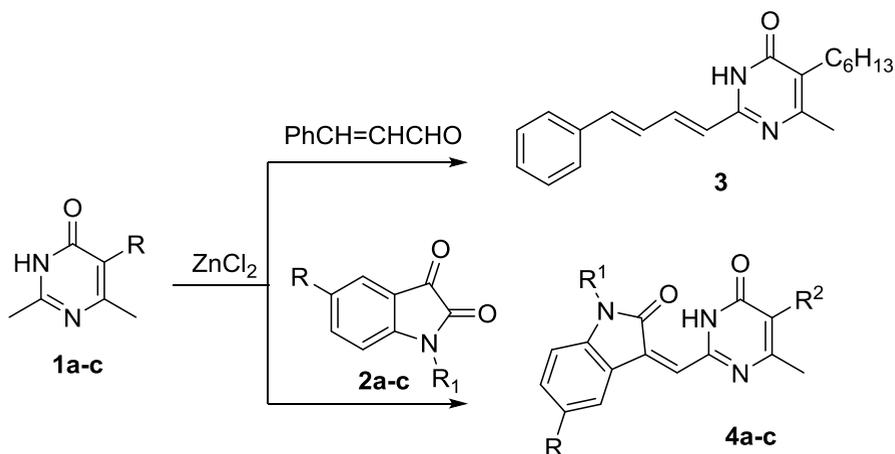
Библ. ссылок 8.

Стирилпроизводные пиримидинов и конденсированных пиримидинов, являющиеся гетероциклическими аналогами стильбенов, привлекают внимание исследователей ввиду проявляемой ими разносторонней биологической активности [1-3]. Ранее взаимодействием 5-замещенных-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидинонов с рядом ароматических и гетероциклических альдегидов нами были синтезированы и изучены 2-[(E)-2-гетерил-1-этенил]- и 2-[(1E,3E)-4-арил-1,3-бутадиенил]-5-замещенные-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидиноны и 2-[(E)-2-арил-1-этенил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оны, точное строение которых как 2-региоизомеров было доказано РСА [4,5].

В продолжение ранее начатых исследований взаимодействием исходных 5-(гексил-, 3-метилбутил и бензил)-2,6-диметилпиримидин-4(3Н)-

онов **1a-c** с коричневым альдегидом и замещенными изатинами **2a,b** синтезированы новые пиримидины **3,4a-c** с ненасыщенными связями в положении 2 кольца пиримидинов по схеме 1.

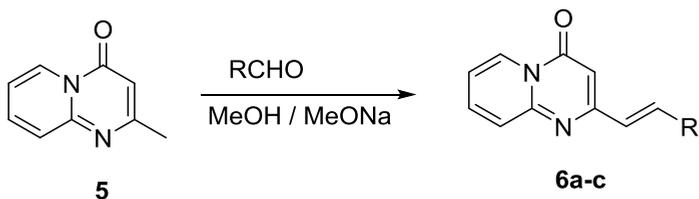
Схема 1



1a-c: R = (CH₂)₅Me (**a**), CH₂CH₂CHMe₂ (**b**), Bn (**c**). **2a-c:** R = H, R¹ = Me (**a**), R = Br, R¹ = Me (**b**), R = Br, R¹ = Pr (**c**). **4a-c:** R = H, R¹ = Me, R² = CH₂CH₂CH(Me)₂ (**a**), R = Br, R¹ = Me, R² = Bn (**b**), R = Br, R¹ = Pr, R² = Bn (**c**).

В свою очередь, взаимодействием 2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она **5** с фуран-2-, тиофен-2- и пиридин-3-карбальдегидами в метиловом спирте в присутствии метилата натрия получены 2-[(*E*)-2-(гетерил)-1-энил]-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-оны **6a-c** по схеме 2.

Схема 2



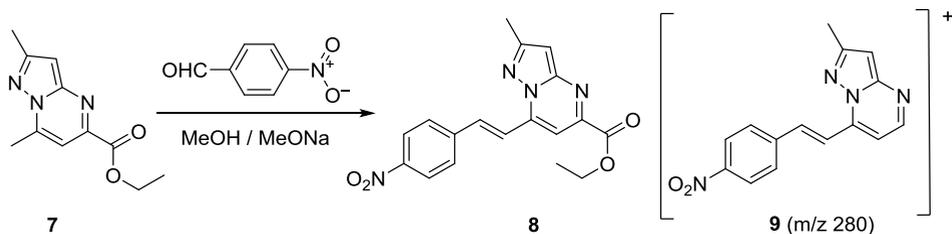
6a-c: R = 2-фурил (**a**), 2-тиенил (**b**), 3-пиридил (**c**).

В настоящем исследовании нами также изучена возможность получения ранее не известных стирилпроизводных другого класса конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота – гетероциклической системы пиразоло[1,5-а]пиримидина, исходным соединением которой явился этиловый эфир 4,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (**7**). Исследована реакция конденсации этилового эфира **7** с рядом ароматических альдегидов (4-хлор-, 2,4-дихлор-, 4-бром-, 4-диметиламино, 4-нитробензальдегид) в самых различных экспериментальных

условиях, описанных при получении стирилпроизводных различных гетероциклов: сплавлением исходных соединений без и в присутствии $ZnCl_2$, кипячением реагентов в уксусном ангидриде или в спирте в присутствии пиперидина, нагреванием в растворе ПЭГ 400.

Показано, что в результате взаимодействия этилового эфира **7** с рядом ароматических альдегидов в условиях нагревания в уксусном ангидриде или в спирте в присутствии пиперидина исходные соединения выделяются обратно без изменения. В остальных экспериментальных условиях образуются окрашенные в желтый цвет соединения с высокими температурами плавления и плохо растворимые в обычных органических растворителях. Получаемые соединения растворяются только в ДМФА и ДМСО, в которых они образуют желеобразные суспензии без тенденции к кристаллизации, что делает невозможным их очистку и изучение их ЯМР спектров. В связи с этим нами предприняты попытки установления строения производного, полученного взаимодействием исходного пиразоло[1,5-а]пиримидина **7** с 4-нитробензальдегидом в смеси MeOH / MeONa по схеме 3.

Схема 3



Предполагаемое строение продукта конденсации **8** предложено нами с учетом имеющихся данных о малой реакционной способности метильной группы пиразольного кольца и на сопоставлении данных элементного анализа и хроммасс-спектрометрии. Содержание азота в полученном 4-нитропроизводном, очищенном путем повторного горячего фильтрования суспензии вещества в метаноле, близко к вычисленному для стирилпроизводного **8**. В масс-спектре соединения **8** максимальным является пик с m/z 280, соответствующий соединению **9** и обусловленный, по-видимому, перегруппировкой Мак-Лафферти, протекающей под электронным ударом и характерной для этиловых эфиров кислот [6].

Антимонаминооксидазные свойства соединений изучались по их влиянию на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой мозга *in vitro* по описанному методу [7]. Антибактериальную активность соединений изучали методом диффузии в агаре [8]. В экспериментах использовали стандартные эталонные штаммы микроорганизмов (Государственный контрольный институт медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича, Россия): отличающиеся по чувствительности

к антибактериальным препаратам два штамма грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p и *S. aureus* 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55). Изучение антибактериальных и антимоноаминоксидазных свойств синтезированных соединений показало, что они обладают слабой антибактериальной активностью в отношении четырех штаммов грамположительных и грамотрицательных микробов, тормозя рост бактерий в пределах 10-15 мм. Вместе с тем отдельные стирилпроизводные в ряду пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она обнаружили некоторые антимоноаминоксидазные свойства.

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "NicoletAvatar 330" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Varian "Mercury-300 VX" с частотой 300.8 и 75.46 МГц, в растворе $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$: 1/3; внутренний стандарт – ТМС. Хроммасс-спектрометрия проведена на приборе "GS-MS, Bruker 450-GC-MS, USA". Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе "EA 3000 Eurovector", Италия. ТСХ проведена на пластинах марки "Silufol UV-254" в системе бензол – ацетон (2-1), проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 3,4а-с. Смесь 0.01 моля 5-замещенных-2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидинов **1а-с**, 0.01 моля карбонильного соединения и 1.36 г (0.01 моля) безводного ZnCl_2 нагревают при 170-180°C на бане Вуда 2ч. Реакционную смесь охлаждают, остаток обрабатывают водой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

5-Гексил-6-метил-2-[(1E,3E)-4-фенил-1,3-бутадиенил]-1,6-дигидро-6-пиримидинон (3) получен взаимодействием 5-гексил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она **1а** с коричным альдегидом. Выход 74.8%, т.пл. 160-162°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1647 (CO), 1624 (C=C=C=N). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 - \text{CCl}_4$), δ , м.д., Гц: 0.88-0.93 м (3H, CH_3CH_2); 1.25-1.47 м (8H, $4'\text{CH}_2$); 2.23 с (3H, CH_3); 2.36-2.42 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$); 6.30 д (1H, $J=15.2$, =CH); 6.85 д (1H, $J=15.6$, =CH); 6.97 дд (1H, $J=15.6, 10.5$ =CH); 7.20-7.34 м (3H, 3,3',4'-HPh); 7.45-7.49 м (2H, 2,2'-HPh); 7.59 дд (1H, $J=15.2, 10.5$ =CH); 12.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (CH_3); 20.8 (CH_3); 22.0 (CH_2); 25.2 (CH_2); 27.7 (CH_2); 28.9 (CH_2); 31.1 (CH_2); 122.1, 123.8 (=CH); 126.4 ($2'\text{CH}_2$, Ph); 127.2 (=CH); 127.8 (CH_1 , Ph); 128.1 ($2'\text{CH}_1$, Ph); 136.0, 137.3 (=CH); 137.8 (=CH); 151.7; 158.4; 162.1. Найдено, %: C 78.45; H 8.30; N 8.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.22; H 8.13; N 8.69.

1-Метил-3-[4-метил-5-(3-метилбутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илметиле́н]-1,3-дигидроиндол-2-он (4a) получен взаимодействием 5-(3-метилбутил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она **1b** с 1-метил-1H-индол-2,3-дионом (**2a**). Выход 60.5%, т.пл. 240-242°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.98 д (6H, J 6.6, CH_3 изо-Am); 1.29-1.37 м (2H, CH_2CH); 1.64 н (1H, J 6.6, $CHCH_2$); 2.30 с (3H, CH_3); 2.42-2.49 м (2H, CH_2CH_2CH); 3.35 с (3H, NCH_3); 7.01 уш.д (1H, $J=7.8$, C_6H_4); 7.10 тд (1H, $J=7.8,0.9$, C_6H_4); 7.24 с (1H, =CH); 7.37 тд (1H, $J=7.8,1.1$, C_6H_4); 7.71 уш.д (1H, $J=7.6$, C_6H_4); 14.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.4 (CH_3); 22.1 ($2CH_3$); 23.4 (CH_2); 25.9 (NCH_3); 27.7 (CH); 36.4 (CH_2); 108.7 (CH); 120.5 (CH); 121.8; 122.6 (CH); 126.6; 129.1 (CH); 130.7 (CH); 131.7; 142.4; 149.9; 158.0; 160.3; 166.3. Найдено, %: C 71.27; H 6.65; N 12.62. $C_{20}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: C 71.19; H 6.87; N 12.45.

3-[(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)метиле́н]-5-бром-1-метил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (4b) получен взаимодействием 5-бензил-2,6-диметилпиримидин-4(3H)-она **1c** с 5-бром-1-метил-1H-индол-2,3-дионом (**2b**). Выход 45.2%, т.пл. 268-270°C, R_f 0.6. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 2.32 с (1.65H, CH_3); 2.46 с (1.35H, CH_3); 3.23 с (1.35H, NCH_3); 3.35 с (1.65H, NCH_3); 3.87 с (1.1H, CH_2); 3.88 с (0.94H, CH_2); 6.86 д (0.55H, $J=8.3$); 7.02 д (0.45H, $J=8.3$, =CH); 7.09-7.25 м (5H, C_6H_5); 7.36 с (0.45H); 7.40 с (0.55H, =CH); 7.46 дд (0.45H, $J=8.3$, 2.1); 7.51 дд (0.55H, $J=8.3$, 1.9); 7.98 д (0.55H, $J=1.9$); 9.48 д (0.45H, $J=2.1$, =CH); 12.80 ш (0.45H, NH); 14.22 ш (0.55H, NH). Найдено, %: C 60.46; H 4.04; N 9.52. $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$. Вычислено, %: C 60.56; H 4.16; N 9.63.

3-(5-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илметиле́н)-5-бром-1-пропил-1,3-дигидроиндол-2-он (4c) получен взаимодействием пиримидина **1c** с 5-бром-1-пропил-1H-индол-2,3-дионом (**2c**). Выход 38.7%, т.пл. 278-280°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1714, 1667, 1642 (CO), 1600 ($C=C=N$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4), δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.96 т (3H, $J=7.3$, CH_3); 1.69 ск (2H, $J=7.3$, CH_2CH_3); 2.46 с (3H, CH_3); 3.69 т (2H, $J=7.3$, $CH_2C_2H_5$); 3.88 с (2H, CH_2Ph); 6.87 д (1H, $J=8.3$, C_6H_3); 7.09-7.15 м (1H) и 7.18-7.24 м (4H, C_6H_5); 7.36 уш.с (1H); 7.43 дд (1H, $J=8.3$, 2.1, C_6H_3); 9.50 д (1H, $J=2.1$, C_6H_3); 12.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8 (CH_3); 20.2 (CH_3); 20.8 (CH_2); 30.4 (CH_2); 40.9 (NCH_2); 109.4 (CH); 113.5; 121.9; 124.0; 125.4 (CH); 126.7; 127.7 ($2CH$); 127.8 ($2CH$); 131.8; 132.3 (CH); 133.3 (CH); 138.9; 143.6; 150.5; 161.8; 166.3. Найдено, %: C 62.33; H 4.53; N 9.18. $C_{24}H_{22}BrN_3O_2$. Вычислено, %: C 62.08; H 4.78; N 9.05.

Общая методика получения 2-стирилпроизводных пиридо[1,2-а]пиримидина ба-с. К раствору 0.01 моля натрия в 30 мл безводного метанола прибавляют 0.01 моля 2-метил-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (**5**), 0.01 моля соответствующего альдегида и смесь кипятят 5 ч с обратным холо-

дильником. Отгоняют растворитель, остаток обрабатывают водой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

2-[(E)-2-(2-Фурил)-1-этинил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (6a) получен взаимодействием пиридопиримидина **5** с фуран-2-карбальдегидом. Выход 38.0%, т.пл. 188-190°C, R_f 0.63 (ацетон – бензол), 1:2.ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (CO), 1638 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$: 1/3), δ , м. д., Γ : 6.31 с (1H, =CHCO); 6.49 дд (1H, $J=3.3, 1.8$, H⁴-фуран); 6.63 уш.д, (1H, $J=3.3$, H³-фуран); 6.86 д (1H, $J=15.5$, =CH); 7.15 ддд, (1H, $J=7.1, 6.6, 1.3$, H⁷); 7.55 ддд (, 1H, $J=9.0, 1.3, 0.8$, H⁹); 7.57 уш.д (1H, $J=1.8$, H⁵-фуран); 7.66 д (1H, $J=15.5$, =CH); 7.79 ддд (1H, $J=9.0, 6.6, 1.6$, H⁸); 8.89 ддд (1H, $J=7.1, 1.6, 0.8$, H⁶). Найдено, %: С 70.15; Н 5.28; N 11.41. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: С 69.99; Н 5.09; N 11.66.

2-[(E)-2-(2-Тиенил)-1-этинил]пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (6b) получен взаимодействием пиридопиримидина **5** с тиофен-2-карбальдегидом. Выход 48.5%, т.пл. 162-164°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1696 (CO), 1640 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6-CCl_4$), δ , м.д., Γ : 6.33 с (1H, =CH); 6.31 д (1H, $J=15.4$, =CH); 7.06 дд (1H, $J=5.0, 3.6$, =CH); 7.15 ддд (1H, $J=7.0, 6.7, 1.4$, =CH); 7.29 ддд (1H, $J=3.6, 1.0, 0.5$); 7.39 дт (1H, $J=5.0, 1.0$, =CH); 7.56 ддд (1H, $J=9.0, 1.4, 0.8$, =CH); 7.80 ддд (1H, $J=9.0, 6.7, 1.6$, =CH); 7.99 д (1H, $J=15.4$, =CH); 8.89 ддд (1H, $J=7.0, 1.4, 0.8$, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 101.2 (CH); 114.1 (CH); 125.1 (CH); 125.5 (CH); 126.4 (CH); 126.6 (CH); 127.4 (CH); 128.5 (CH); 129.1(CH); 136.0 (CH); 140.8 (C*); 140.8 (C*); 150.2 (C*); 156.8 (C*); 158.5 (C*). Найдено, %: С 65.72; Н 4.47; N 11.17. $C_{14}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: С 65.60; Н 4.72; N 10.93.

2-[(E)-2-(3-пиридил)-1-этинил]-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (6c) получен взаимодействием пиридопиримидина **5** с пиридин-3-карбальдегидом. Выход 43.6%, т.пл. 162-164°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1689 (CO), 1638 (C=C–C=N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6-CCl_4$), δ , м.д., Γ : 6.43 с (1H, =CH); 7.19 ддд (1H, $J=7.1, 6.7, 1.4$, =CH); 7.20 д (1H, $J=15.8$, =CH); 7.35 дд (1H, $J=8.0, 4.8$, 5-H Py); 7.61 ддд (1H, $J=9.0, 1.4, 0.8$); 7.83 ддд (1H, $J=9.0, 6.7, 1.6$); 7.85 д (1H, $J=15.8$, =CH); 8.02 ддд (1H, $J=8.0, 2.4, 1.6$); 8.48 уш.д (1H, $J=4.8$); 8.77 уш.д (1H, $J=1.8$); 8.92 ддд (1H, $J=7.1, 1.4, 0.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 102.0 (CH); 114.4 (CH); 132.0 (CH); 125.7 (CH); 126.7 (CH); 128.1 (CH); 131.1 (C*); 132.5 (CH); 133.0 (CH); 136.1 (CH); 148.8 (CH); 149.0 (CH); 150.3 (C*); 156.9 (C*); 158.3 (C*). Найдено, % С 72.18; Н 4.37; N 16.78. $C_{15}H_{11}N_3O$. Вычислено, %: С 72.28; Н 4.45; N 16.86.

**ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԿԱՄՐՁԱԿԱՅԻՆ ԱՉՈՏԻ ԱՏՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿԱՌ
ԲԻՅԻԿԼԻԿ ՆԱՄԱԿՅՎԱԾ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ՍՏԻՐԻԼ
ԱԾԱՆՅԻԱԼՆԵՐ**

Գ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Գ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ

Որպես ավելի վաղ ուսումնասիրությունների շարունակություն ելային 5-(Հեքսիլ, 3-մեթիլբուտիլ և բենզիլ)-2,6-դիմեթիլպիրիմինին-4(3H)-ոնների և դարչնալճեհիդրի, տեղակալված իզատինների փոխազդեցության արդյունքում՝ $ZnCl_2$ ներկայությամբ համատեղ տաքացմամբ սինթեզվել են նոր պիրիմիդինային օղակի 2-րդ դիրքում չհագեցած կապերով պիրիմիդիններ: Ստացվել են հետևյալ նոր միացությունները՝ 5-Հեքսիլ-6-մեթիլ-2-[(1E,3E)-4-ֆենիլ-1,3-բուտադիենիլ]-1,6-դիհիդրո-6-պիրիմիդինոն, 1-մեթիլ-3-[4-մեթիլ-5-(3-մեթիլբուտիլ)-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիմին-2-իլմեթիլեն]-1,3-դիհիդրոինդոլ-2-ոն, 3-[(5-բենզիլ-4-մեթիլ-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիմին-2-իլմեթիլեն)-5-բրոմ-1-մեթիլ-1,3-դիհիդրո-2H-ինդոլ-2-ոն, 3-(5-բենզիլ-4-մեթիլ-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիմին-2-իլմեթիլեն)-5-բրոմ-1-պրոպիլ-1,3-դիհիդրոինդոլ-2-ոն:

Բայց այդ, 2-մեթիլ-4H-պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդին-4-ոնի և ֆուրան-2-, թիոֆեն-2- և պիրիդին-3-կարբալդեհիդների փոխազդեցության արդյունքում՝ մեթանոլի միջավայրում նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ ստացվել են 2-[(E)-2-(2-ֆուրիլ)-1-էթենիլ]-4H-պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդին-4-ոն, 2-[(E)-2-(2-թիենիլ)-1-էթենիլ]-4H-պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդին-4-ոն և 2-[(E)-2-(3-պիրիդիլ)-1-էթենիլ]-4H-պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդին-4-ոն: Սինթեզված միացությունների հակաբաղկերիալ և հակամաինոօքսիդազային հատկությունների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վերջիններս ցուցաբերում են թույլ հակաբաղկերիալ ակտիվություն՝ մանրէների գրամդրական և գրամբացասական չորս շտամների նկատմամբ: Բայց դրա հետ մեկտեղ պիրիմիդինների և պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդին-4-ոնի առանձին ստիրիլ ածանցիլաներ ցուցաբերում են որոշակի հակամաինոօքսիդազային հատկություն:

**NEW STIRYL DERIVATIVES OF PYRIMIDINE AND BICYCLE CONDENSED
PYRIMIDINE WITH THE NODE ATOM NITROGEN**

G. GHUKASYAN¹, A. ARUTYUNYAN^{1,2} and G. DANAGULYAN^{1,2}

Russian-Armenian (Slavonic) University¹
Scientific and Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA²
26, Azatutyan Ave. Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

In the continuation of earlier studies, novel pyrimidines were synthesized by the reaction of the starting 5-(hexyl, 3-methylbutyl and benzyl)-2,6-dimethylpyrimidine-4(3H)-ones with cinnamaldehyde and substituted isatin under conditions of co-heating in the presence of $ZnCl_2$, new pyrimidines with unsaturated bonds in the 2-ring position of pyrimidines were synthesized. The following new compounds were prepared: 5-hexyl-6-methyl-2-[(1E,3E)-4-phenyl-1,3-butadienyl]-1,6-dihydro-6-pyrimidinone, 1-methyl-3-[4-methyl-5-(3-methylbutyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-ylmethylene]-1,3-dihydroindol-2-one, 3-[(5-benzyl-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)methylene]-5-bromo-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one, 3-(5-benzyl-4-methyl-6-oxo-6-dihydropyrimidin-2-ylmethylene)-5-bromo-1-propyl-1,3-dihydroindol-2-one.

In addition, by the reaction of 2-methyl-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-4-one with furan-2, thiophene-2 and pyridine-3-carbaldehydes in methyl alcohol in the presence of sodium methylate were obtained 2-[(E)-2-(2-furyl)-1-ethenyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 2-[(E)-2-(2-thienyl)-1-ethenyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one and 2-[(E)-2-(3-pyridyl)-1-ethenyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one. The study of antibacterial and antimonoamin oxidase properties of synthesized compounds showed that they have weak antibacterial activity in relation to four strains of gram-positive and gram-negative microbes. At the same time, certain styryl derivatives in the pyrimidines and pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one series have revealed some antimonoamine oxidase properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Nagarajan S., Shanmugavelan P., Sathishkumar M., Selvi R., Ponnuswamy A., Harikrishnan H., Shanmugaiah V., Murugavel S.* // Bioorg. Med. Chem.Lett., 2014, v. 24, №21, p. 4999.
- [2] *Sureja D.K., Dholakia S.P., Vadalia K.R.* // Der Pharma Chemica, 2016, v. 8, №9, p. 105.
- [3] *Agbo E.N., Makhafola T.J., Choong Y.S., Mphahlele M.J., Ramasami P.R.* // Molecules, 2016, v. 21, p. 28.
- [4] *Harutyunyan A., Ghukasyan G., Grigoryan A., Danagulyan G.* // Org. Med. Chem. LJ, 2017, v. 3, №1, p. 1.
- [5] *Гукасян Г.Т.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 412.
- [6] *Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И.* Масс-спектрометрия органических соединений, М., 1986.
- [7] *Маркосян А.Н., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 2010, т.44, №3, с. 3.
- [8] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/ под ред. А. Н. Миронова, М., 2012.*

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ N-, S-АЛКИЛИРОВАНИЕ 3-[2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-4-ИЛ]-4-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОНОВ ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕНЗИЛХЛОРИДАМИ. СИНТЕЗ, ДОКИНГ АНАЛИЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

**М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН²,
Г. А. ПАНОСЯН¹, Г. Ш. ОГАНЕСЯН¹ и Ж. М. БУНИАТЯН¹**

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

²Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
E-mail : melkon.iradyan@mail.ru

Поступило 29 I 2018

Показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме, с другими бензилхлоридами – в тиольной форме с образованием N- или S-замещенных производных 1,2,4-триазолов. Проведен докинг анализ с использованием программного пакета Auto Dock Vina и исследована антиоксидантная активность соединений.

Рис. 1, табл. 1, Библ. ссылок 20.

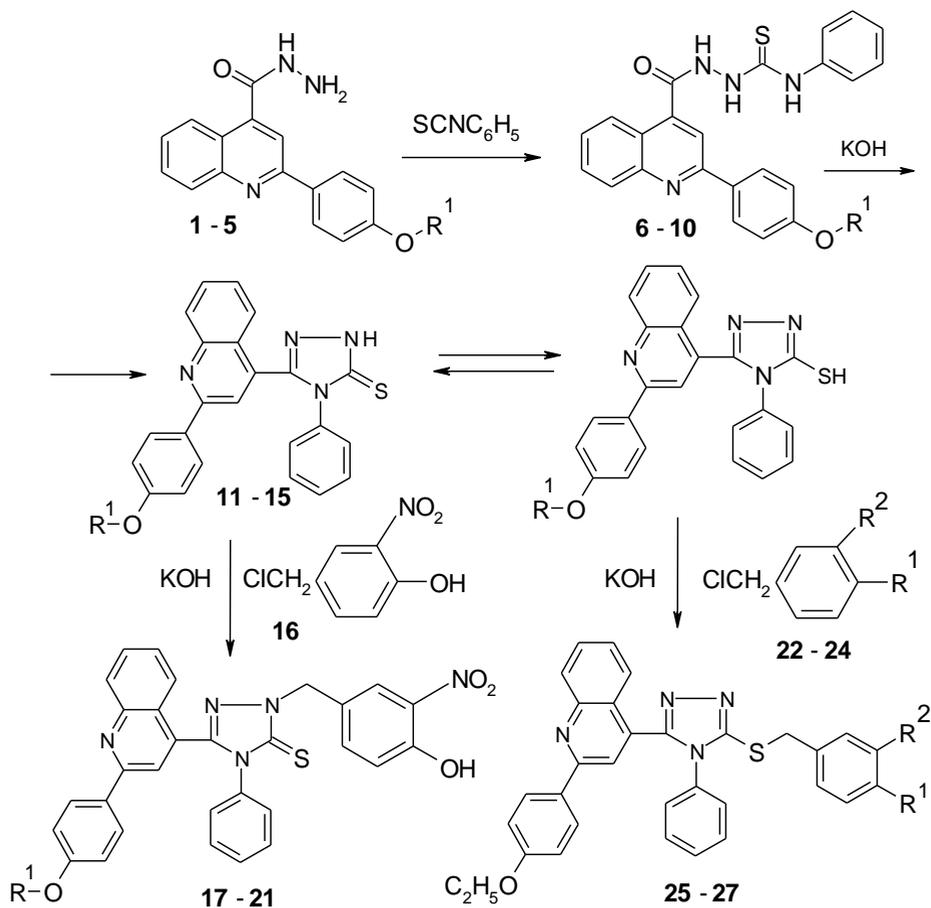
Известно, что 1,2,4-триазол-3-тиолы существуют в тион-тиольной таутомерной форме и с электрофилами могут реагировать как по SH-, так и по NH-группе гетероцикла.

Ранее нами было доказано, что 1,2,4-триазол-3-тиолы, содержащие в положении 4 аминогруппу, аллильный, фенильный, бензильный, а в положении 5 – арильный или феноксиметильный заместители, реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме с образованием N-замещенных триазолов [1]. В тех же условиях с другими бензилхлоридами, а также с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты получают S-

производные 1,2,4-триазолов [1,2]. При отсутствии заместителя в положении 4 реакция с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом приводит к S-замещенным 1,2,4-триазолам [3].

В продолжение этих исследований в представленной работе показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионы (соединения **11-15**) взаимодействуют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме с образованием N-(4-гидрокси-3-нитробензил)замещенных триазол-5-тионов (**17-21**), а соединение **12** реагирует с бензил-**(22)**, 4-метокси-3-нитробензил-**(23)** и 4-метокси-3-бромбензилхлоридом **(24)** в присутствии эквимольного количества гидроксида калия в тиольной форме с образованием соответствующих S-триазолов (соединения **25-27**).

Исходные гидразиды 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (**1-5**) [4] поставлены в реакцию с фенилизотиоцианатом и полученные N⁴-фенилтиосемикарбазиды **6-10** циклизованы гидроксидом калия в соответствующие тионы **11-15**. Ниже приведена общая схема синтеза соединений **6-27**.



$R^1 = \text{CH}_3$ (**1,6,11,17**), C_2H_5 (**2,7,12,18**), C_3H_7 (**3,8,13,19**), C_4H_9 (**4,9,14,20**), C_5H_{11} (**5,10,15,21**). $R^1=R^2=\text{H}$ (**25**), $R^1=\text{CH}_3\text{O}$, $R^2=\text{NO}_2$ (**26**), $R^1=\text{CH}_3\text{O}$, $R^2=\text{Br}$ (**27**).

При доказательстве структуры соединений использованы данные ЯМР¹H, ¹³C и ИК-спектров, а также результаты спектров предыдущих работ [1-3,5]. В ЯМР¹H спектрах **17-21** сигнал от NCH₂-арил проявляется при 5.57 м.д., а SCH₂-группы (соединения **25-27**) – при 4.59 м.д., что доказывает N-замещение в соединениях **17-21**. Известно, что химические сдвиги сигнала NCH₂ обычно проявляются на 1 м.д. в более слабом магнитном поле, чем сигнал SCH₂-группы. В ИК-спектрах соединений **6-15** и **17-21** сигналы в области 1230-1240 см⁻¹ относятся к C=S-группе, что близко к данным для C=S групп, приведенным для тиосемикарбазидов и меркаптотриазолов в работе [6]; для соединений **11-15** сигналы NH-группы проявляются в области 3100-3300 см⁻¹.

В настоящее время известен ряд таргетных препаратов, которые являются блокаторами онкогенных рецепторов тирозинкиназы и в предклинических испытаниях оказались эффективными при лечении опухолей молочной железы (нератиниб) [7,8], разных форм злокачественной лейкемии (зарнестра) [9,10], рака коры надпочечников, яичников, молочной железы, легкого и ряда других опухолей (линситиниб) [11-13], кабозантиниб [14,15]. Эти соединения в своей структуре содержат хинолин, другие гетероциклы и бензолные кольца с заместителями и обладают высокой аффинностью к каталитическому сайту EGFR.

Исходя из этого проведен докинг анализ, который показал, что энергии связывания соединений **11-15** и **17-21** с внеклеточным доменом рецептора эпителиального фактора роста EGFR IIVO (eEGFR) и каталитическим доменом EGFR 3W32 (сEGFR) примерно одинаковы или превосходят данные нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Результаты докинг анализа указывают на потенциальную возможность проявления биологической активности у соединений **11-15**, **17-21** в процессах, в частности, с участием онкогенного рецептора EGFR.

Известно, что тиолы и производные фенолов могут обладать антиоксидантными свойствами. Антиоксидантная активность соединений **11-15**, **17-21** определена по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления эндогенных липидов в гомогенатах мозговой ткани крыс *in vitro* по методу [16,17]. Перекисное окисление липидов оценивалось по выходу одного из конечных продуктов – малонового диальдегида; оно определялось отношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженному в процентах. В качестве контроля использована проба с индуцированным перекисным окислением липидов. Результаты исследования показали, что в ряду 4-гидрокси-3-нитробензильных производных (**17-21**) наиболее

выраженное антиоксидантное действие в концентрации 10^{-3} М проявляется у соединений **20,21**, соответственно 36 и 19%, $P < 0.05$. В ряду триазол-5-тионов у соединений **14-15** наблюдается слабый антиоксидантный эффект в пределах 15 %, а соединения **11-13** обладают прооксидантным действием, выраженным в усилении интенсивности перекисных реакций. Из приведенных биологических данных следует, что в обоих рядах антиоксидантная активность заметно повышается у бутокси- и пентилоксипроизводных.

Обсуждение результатов докинг анализа

Использованные в работе PDB файлы димера внеклеточного домена eEGFR [18] и каталитического домена cEGFR [19] были взяты из RCSB Protein Data Bank (<http://-www.rcsb.org/pdb/home>). Файл 1IVO был получен в результате рентгеноструктурного анализа (РСА) с разрешением 3.30 Å, а 3W32 — в результате РСА с разрешением 1.80 Å.

Модели контрольных препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры, кабозантиниба и соединений **11-15**, **17-21** в PDB формате создавались с применением программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio-3d-ultra> 12.0/). Минимизация свободных энергий указанных соединений проводилась программой MM2 программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0.

In silico моделирование взаимодействия указанных лигандов с соответствующими макромолекулами осуществлено с применением программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>) [20]. Профили взаимодействий охарактеризованы программой AutoDock Tools 1.5.6rc3. Для каждого взаимодействия 9 конформаций с наивысшими свободными энергиями были предсказаны скоринг функцией vina.

На основе вышеприведенных программных пакетов рассчитаны энергии взаимодействия контрольных препаратов и исследуемых соединений **11-15**, **17-21** с димером внеклеточного домена и каталитическим доменом EGFR. Результаты докинг анализа представлены в таблице.

Полученные данные показывают, что энергии связывания с eEGFR (1IVO) и cEGFR (3W32) у соединений **11-15** и **17-21** примерно того же порядка, что и энергии взаимодействия контрольных противоопухолевых препаратов нератиниба, линситиниба, зарнестры и кабозантиниба. Причем энергии взаимодействия изучаемых соединений с каталитическим доменом 3W32 на 1-2 порядка выше, чем с димером 1IVO. Самые активные соединения **17,20,21** имеют наиболее высокие энергии связывания с 1IVO и 3W32, что почти на порядок, а в случае **20,21** — на 1-2 порядка выше энергии взаимодействия контрольных препаратов (таблица). Из таблицы также следует, что для соединений **17-21** с удлинением

алкоксильной цепи энергия взаимодействия с 3W32 увеличивается на два порядка.

Таблица

Взаимодействие контрольных препаратов и соединений 11-15, 17-21 с внеклеточным рецептором EGFR (1IVO) и каталитической субъединицей (тирозинкиназа) EGFR (3W32)

Ligand	Human 1IVO – eEGFRd		Human 3W32	
	G_o , kcal/mol	K_D , μM	G_o , kcal/mol	K_D , μM
Neratinib (HKI-272)	-8.7	0.420	-10.3	0.0282
Linsitinib (OSI-906)	-9.3	0.152	-11.1	0.0073
Zarnestra (R-115777)	-9.4	0.129	-11.1	0.0073
Cabozantinib (XL-184)	-8.9	0.299	-10.1	0.0395
11	-9.3	0.152	-10.1	0.0395
12	-9.3	0.152	-10.2	0.0334
13	-9.2	0.180	-10.2	0.0334
14	-9.3	0.152	-10.4	0.0238
15	-8.9	0.299	-10.4	0.0238
17	-10.1	0.039	-10.5	0.0201
18	-9.7	0.078	-10.9	0.0102
19	-9.4	0.129	-10.7	0.0143
20	-9.3	0.152	-11.8	0.0022
21	-9.4	0.129	-12.0	0.0016

Пространственная форма взаимодействия зарнестры и соединений **17** и **21** с рецепторами представлена на рисунке.

Из рисунка видно, что участки взаимодействия зарнестры и соединений **17** и **21** совпадают для каталитического домена рецептора EGFR (pdb 3W32), что может привести к ингибированию киназы, следовательно, подавлению пролиферативной функции EGFR.

Зарнестра ни в одной из девяти рассчитанных AutoDock vina энергетически выгодных конформаций не взаимодействует с димером, что говорит о том, что это соединение не может способствовать активации рецептора и запуску процессов злокачественного роста клеток. Этим можно объяснить противоопухолевый эффект зарнестры. Из рисунка видно также, что участки взаимодействия зарнестры и соединений **17-21** совпадают для каталитического домена 3W32, что предполагает наличие противоопухолевой активности у этих соединений.

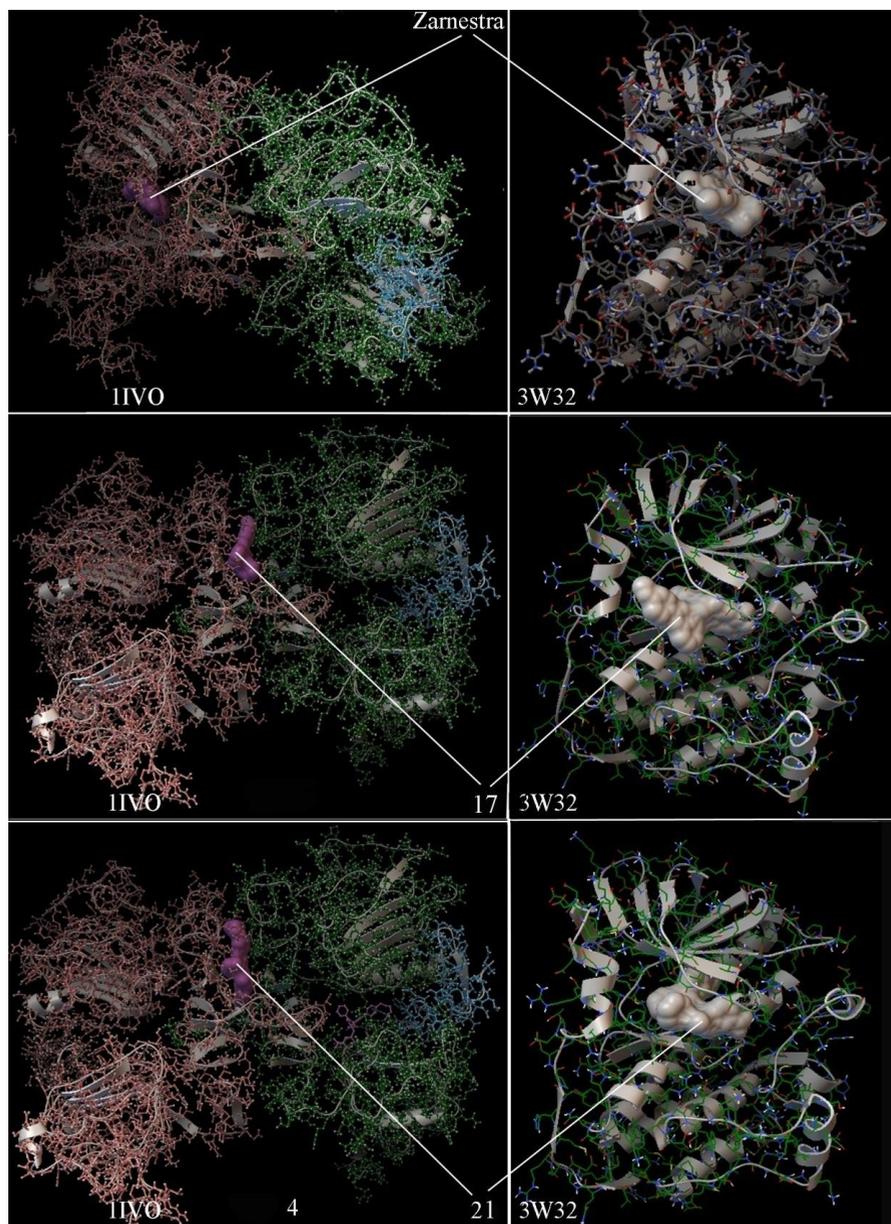


Рис. Взаимодействие зарнестры и соединений **17,21** с активными центрами 1IVO и 3W32.

Соединение **17** взаимодействует с димером 1IVO именно в этой щели, а соединение **21** — только в четвертой наиболее выгодной конформации, и это говорит о том, что с удлинением алкоксильной цепи пролиферативная функция изучаемых соединений уменьшается, что может привести к понижению противоопухолевого эффекта по отношению к рецептору 1IVO. Однако, так как энергия взаимодействия соединений **17, 21** на 2 порядка выше по сравнению с димером eEGFR, суммарный

ингибирующий эффект на каталитический домен рецептора является доминирующим, что может способствовать появлению противоопухолевой активности.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nexus" (USA) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрофотометре "Varian Mercury-300 VX" в $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1/3, внутренний эталон – ТМС. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Бозэиус" в $^{\circ}\text{C}$. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" для соединений **6-15** в системе растворителей хлороформ-метанол, 10:0.5; для соединений **17-21** – в системе бензол – этилацетат, 10:0.5; для соединений **25-27** – в системе бензол – этилацетат, 1:1. Проявление – УФ светом.

Общая методика синтеза N^4 -фенилтиосемикарбазидов 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (6-10). Смесь 0.4 г (0.003 моля) фенилизотиоцианата, 0.003 моля гидразида (**1-5**) [4] и 20 мл метанола кипятят 3-4 ч и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

N^4 -Фенилтиосемикарбазид 2-(4-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (6). Выход 88%, т. пл. 178-180 $^{\circ}\text{C}$ (из этанола). R_f 0.75. ИК-спектр, γ , см^{-1} : 3354, 3281, 3145 (NH) $_3$, 1673, 1543 ($\text{C}=\text{O}$, амидн.), 1593, 1506, 827, 754, 696 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1248, 1033 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1240 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.90 (с, 3H, OCH_3), 7.03-7.08 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.14 (тт, 1H, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.1$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.3$, C_6H_4), 7.60-7.66 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.4$, C_6H_4), 8.07 (ddd, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.3$, $J_3 = 0.6$, C_6H_4), 8.28-8.33 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.37 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (ddd, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 1.4$, $J_3 = 0.6$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 54.7, 113.6, 117.1, 123.2, 124.2, 125.5, 125.7, 127.6, 128.4, 128.9, 129.0, 130.7, 139.0, 139.3, 147.9, 155.0, 160.5, 165.8, 181.4. Найдено, %: N 12.95; S 7.33. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 13.08; S 7.48.

N^4 -Фенилтиосемикарбазид 2-(4-этоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (7). Выход 92%, т. пл. 174-176 $^{\circ}\text{C}$ (из этанола). R_f 0.71. ИК-спектр, γ , см^{-1} : 3364, 3288, 3155 (NH) $_3$, 1675, 1540 ($\text{C}=\text{O}$, амидн.), 1592, 1506, 826, 751, 694 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1258, 1049 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1240 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, $J = 7.0$, CH_3), 4.14 (к, 2H, $J = 7.0$, OCH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.14 (тт, 1H, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.30-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ddd, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.8$, $J_3 = 1.4$, C_6H_4), 8.06 (уш.д, $J_1 = 8.4$, C_6H_4), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H,

$C_6H_4OC_2H_5$), 8.36 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 14.4, 62.8, 114.0, 117.1, 123.2, 124.3, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 129.0, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.1, 159.9, 165.8, 181.4. Найдено, %: N 12.42; S 7.13. $C_{25}H_{22}N_4O_2S$. Вычислено, %: N 12.66; S 7.25.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (8). Выход 90%, т. пл. 154-155°C (из этанола). R_f 0.70. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3359, 3282, 3155 (NH)₃, 1674, 1539 (C=O, амидн.), 1591, 1504, 827, 755, 693 (CH=CH, ароматика), 1258, 1069 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.10 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.80-1.92 (м, 2H, CH_2), 4.03 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 7.01-7.06 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_3H_7$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.30-7.37 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.61-7.66 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 8.07 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.27-8.32 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_3H_7$), 8.36 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.44 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.71 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 10.2, 22.1, 68.8, 114.1, 117.1, 123.2, 124.3, 125.6, 125.8, 127.7, 128.5, 129.0, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.1, 160.1, 165.9, 181.5. Найдено, %: N 12.12; S 6.83. $C_{26}H_{24}N_4O_2S$. Вычислено, % : N 12.27; S 7.02.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (9). Выход 89%, т. пл. 127-129°C (из этанола). R_f 0.70. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3293, 3145 (NH)₃, 1674, 1547 (C=O, амидн.), 1593, 1504, 834, 752, 695 (CH=CH, ароматика), 1247, 1044 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 1.03 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.49-1.62 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.76-1.86 (м, 2H, $CH_2C_2H_5$), 4.06 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_4H_9$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.55 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 8.06 (уш.д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H, $C_6H_4OC_4H_9$), 8.35 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.81 (уш.с, 1H, NH), 10.70 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 13.5, 18.7, 28.4, 30.8, 66.9, 114.0, 117.1, 123.2, 124.2, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 128.9, 129.1, 130.6, 139.0, 139.3, 148.0, 155.0, 160.1, 165.8, 181.6. Найдено, % : N 11.72; S 6.69. $C_{27}H_{26}N_4O_2S$. Вычислено, % : N 11.91; S 6.80.

N⁴-Фенилтиосемикарбазид 2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (10). Выход 91%, т. пл. 139-140°C (из этанола). R_f 0.74. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3372, 3278, 3153 (NH)₃, 1672, 1541 (C=O, амидн.), 1594, 1504, 830, 752, 696 (CH=CH, ароматика), 1255, 1026(-C-O-C=). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 0.98 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.38-1.56 (м, 4H, 2 CH_2), 1.78-1.88 (м, 2H, CH_2), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, CH_2), 7.00-7.05 (м, 2H, 3,3'-H, $C_6H_4OC_5H_{11}$), 7.14 (тт, 1H, $J_1=7.4$, $J_2=1.2$, 4-H, C_6H_5), 7.29-7.36 (м, 2H, C_6H_4), 7.17-7.23 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_5), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.60-7.65 (м, 2H, 2,2'-H, C_6H_5), 7.72 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.8$, $J_3=1.4$, C_6H_4),

8.06 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.26-8.31 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 8.35 (уш.с, 1H, CH, Py), 8.43 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.71 (уш.с, 1H, NH), 9.80 (уш.с, 1H, NH), 10.70 (уш.с, 1H, NH). ¹³C: 13.9, 21.9, 27.7, 28.4, 67.2, 110.7, 111.6, 113.9, 114.0, 117.1, 123.2, 124.2, 125.6, 125.8, 127.6, 128.5, 128.9, 129.1, 130.6, 139.0, 139.4, 148.0, 155.0, 160.0, 165.9, 181.4. Найдено, % : N 11.69; S 6.50. C₂₈H₂₈N₄O₂S. Вычислено, % : N 11.56; S 6.62.

Общая методика синтеза 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (11-15). Смесь 0.01 моля N⁴-фенилтиосемикарбазида 6-10, 0.84 г (0.015 моля) едкого кали и 35 мл воды кипятят 2-3 ч. Раствор фильтруют и подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-[2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (11). Выход 86%, т. пл. 310-312°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3227 (NH), 1605, 1497, 839, 762, 695 (CH=CH, ароматика), 1247, 1022 (-C-O-C=), 1222 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.85 (с, 3H, CH₃), 6.92-6.97 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OCH₃), 7.29-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OCH₃), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.5, C₆H₄), 8.08 (уш.д, 1H, J= 8.5, C₆H₄), 14.31 (уш.с., 1H, NH). ¹³C: 54.6, 113.5, 119.8, 123.5, 124.6, 126.2, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 129.3, 130.1, 131.5, 133.8, 147.3, 147.8, 154.6, 160.5, 168.5. Найдено, %: N 13.42; S 7.76. C₂₄H₁₈N₄OS. Вычислено, % : N 13.65 ; S 7.81.

3-[2-(4-Этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (12). Выход 83%, т. пл. 275-277°C (из этанола). R_f 0.65. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3313 (NH), 1600, 1496, 843, 760, 695 (CH=CH, ароматика), 1251, 1048 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (т, 2H, J=7.0, OCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.30-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 8.01 (уш.д, 1H, J=8.5, C₆H₄), 8.07(дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.4, C₆H₄), 14.22 (уш.с, 1H, NH). ¹³C: 14.3, 62.7, 114.0, 119.8, 123.5, 124.6, 126.1, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 159.9, 168.5. Найдено, %: N 12.97; S 7.32. C₂₅H₂₀N₄OS. Вычислено, %: N 13,20; S 7.55.

3-[2-(4-Пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (13). Выход 79%, т. пл. 277-278°C (из этанола). R_f 0. 66. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3326 (NH), 1601, 1504, 844, 760, 696 (CH=CH, ароматика), 1255, 1022 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77-1.89 (м, 2H, CH₂CH₃), 3.99 (т, 2H, J= 6.5, OCH₂), 6.90-6.95 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₃H₇), 7.30-7.40 (м, 5H, C₆H₅), 7.49 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂= 6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.69 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₃H₇), 8.02 (уш.д, 1H, J₁=8.5, J₂=1.2, C₆H₄), 8.07 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.4, C₆H₄), 14.30

(с, 1H, NH). ^{13}C : 10.2, 22.0, 68.7, 114.0, 119.8, 123.5, 124.6, 126.2, 127.8, 128.1, 128.5, 128.6, 129.4, 129.9, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, %: N 12.62; S 7.18. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 12.78; S 7.31.

3-[2-(4-Бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (14). Выход 80%, т. пл. 214-215°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3094 (NH), 1602, 1496, 840, 778, 695 (CH=CH, ароматика), 1250, 1038 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 1.01 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.47-1.59 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.74-1.83 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 4.02 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.30-7.40 (м, 5H, C_6H_5), 7.49 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.69 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.02 (уш.д, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.07 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 14.30 (с, 1H, NH). ^{13}C : 13.4, 18.6, 21.8, 30.7, 66.9, 114.0, 119.7, 123.5, 124.6, 126.1, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 129.3, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, %: N 12.23; S 6.98. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 12.38; S 7.08.

3-[2-(4-Пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (15). Выход 81%, т. пл. 214-215°C (из этанола). R_f 0.60. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3088 (NH), 1602, 1497, 840, 751, 695 (CH=CH, ароматика), 1254, 1019 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.97 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.35-1.53 (м, 4H, 2 CH_2), 1.75-1.85 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 4.01 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.29-7.40 (м, 5H, C_6H_5), 7.30-7.37 (м, 2H, 3,3'-H, C_6H_4), 7.49 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.69 (ddd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=6.9$, $J_3=1.4$, C_6H_4), 7.81 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 8.01 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.07 (dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 14.29 (уш.с, 1H, NH). ^{13}C : 13.6, 21.8, 27.6, 28.3, 67.2, 114.0, 119.8, 123.5, 124.5, 126.1, 127.8, 128.0, 128.5, 128.6, 129.3, 130.0, 131.5, 133.8, 147.3, 147.9, 154.7, 160.0, 168.5. Найдено, % : N 11.85; S 6.71. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, % : N 12.01; S 6.87.

Общая методика синтеза 1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (17-21). Растворяют 0.22 г (0.004 моля) гидроксида калия в 15 мл абсолютного этанола; при нагревании растворяют 0.002 моля соответствующего меркаптотриазола **11-15** и после охлаждения добавляют раствор 0.37 г (0.002 моля) 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида (**16**) в 5 мл абсолютного этанола. Оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютным эфиром и сушат на воздухе. Затем осадок растворяют в диметилсульфоксиде, раствор подкисляют уксусной кислотой и разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (17). Выход 57%, т. пл. 196-197°C (из этанола). R_f 0.68. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3286 (OH), 1604, 1505, 829, 756,

695 (CH=CH, ароматика), 1537, 1351 (NO₂), 1253, 1029 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, OCH₃), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.92-6.97 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OCH₃), 7.19 (д, 1H, J=8.5, 5-H, C₆H₃), 7.31-7.41 (м, 5H, Ar), 7.51 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 7.82 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.84 (с, 1H, Py), 7.89-7.94 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OCH₃), 8.03 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.69 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 50.7, 54.7, 113.6, 119.5, 119.9, 123.4, 125.2, 126.3, 126.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 130.0, 130.9, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.6, 167.8. Найдено, %: N 12.28; S 5.65. C₃₁H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.47; S 5.71.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (18). Выход 51%, т. пл. 208-210°C (из этанола). R_f 0.69. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3282 (OH), 1603, 1505, 827, 754 (CH=CH, ароматика), 1538, 1348 (NO₂), 1253, 1035 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.18 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.32-7.40 (м, 5H, Ar), 7.50 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.2, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.99-8.05 (м, 2H, C₆H₄), 8.23 (д, 1H, J=2.2, 2-H, C₆H₃), 10.65 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 14.3, 50.7, 62.7, 114.0, 119.6, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.5, 129.8, 130.9, 134.1, 135.1, 136.1, 146.6, 147.8, 153.1, 154.6, 159.9, 167.8. Найдено, %: N 11.93; S 5.42. C₃₂H₂₅N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.17; S 5.57.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (19). Выход 59%, т. пл. 190-191°C (из этанола). R_f 0.67. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3250 (OH), 1604, 1499, 827, 776 (CH=CH, ароматика), 1536, 1344 (NO₂), 1250, 1025 (-C-O-C=), 1239 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.07 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.77-1.89 (м, 2H, CH₂), 3.98 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₃H₇), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.30-7.42 (м, 5H, Ar), 7.51 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.71 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.82 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₃H₇), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.04 (уш.д, J=8.4, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.70 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 10.1, 21.9, 50.7, 68.7, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.3, 127.7, 128.0, 128.6, 128.9, 129.4, 129.8, 130.8, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, %: N 11.78; S 5.32. C₃₃H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 11.88; S 5.44.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (20). Выход 56%, т. пл. 154-155°C (из этанола). R_f 0.72. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3250 (OH), 1604, 1500, 831, 763

(CH=CH, ароматика), 1536, 1335 (NO₂), 1249, 1029 (-C-O-C=), 1240 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.01 (т, 3H, J=7.3, CH₃), 1.46-1.59 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.73-1.83 (м, 2H, CH₂C₂H₅), 4.02 (т, 2H, J=6.3, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₄H₉), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.32-7.41 (м, 5H, Ar.), 7.51 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.71 (уш.дд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.0, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₄H₉), 8.00-8.06 (м, 2H, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.0, 2-H, C₆H₃), 10.68 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 13.4, 18.6, 30.7, 50.7, 66.9, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.3, 126.3, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4, 129.4, 129.8, 130.9, 134.1, 135.1, 136.1, 146.6, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, %: N 11.43; S 5.13. C₃₄H₂₉N₅O₄S. Вычислено, %: N 11.60; S 5.31.

1-(4-Гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (21). Выход 53%, т. пл. 150-151°C (из этанола). R_f 0.73. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 3290 (ОН), 1596, 1504, 843, 772, 698 (CH=CH, ароматика), 1535, 1359 (NO₂), 1251 (-C-O-C=), 1236 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 0.97 (т, 3H, J=7.1, CH₃), 1.37-1.53 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.75-1.84 (м, 2H, CH₂C₃H₇), 4.01 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 5.57 (с, 2H, NCH₂), 6.89-6.94 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 7.19 (д, 1H, J=8.6, 5-H, C₆H₃), 7.33-7.40 (м, 5H, Ar.), 7.51 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.3, C₆H₄), 7.81 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.2, 6-H, C₆H₃), 7.83 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₅H₁₁), 8.02 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.2, C₆H₄), 8.03 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=1.3, C₆H₄), 8.24 (д, 1H, J=2.2, 2-H, C₆H₃), 10.69 (уш.с, 1H, OH). ¹³C: 13.6, 21.8, 27.6, 28.3, 50.6, 67.2, 114.0, 119.5, 119.9, 123.4, 124.4, 125.2, 126.2, 126.3, 127.7, 128.0, 128.6, 128.8, 129.4, 129.4, 129.8, 130.8, 134.1, 135.1, 136.0, 146.5, 147.8, 152.9, 154.6, 160.1, 167.8. Найдено, % : N 11.21; S 5.12. C₃₅H₃₁N₅O₄S. Вычислено, % : N 11.34; S 5.19.

Общая методика синтеза 3-бензилтио-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4H-1,2,4-триазолов(25-27). В растворе 0.11 г (0.002 моля) гидроксида калия в 10 мл этанола при нагревании растворяют 0.85 г (0.002 моля) соединения **12**. После охлаждения добавляют раствор 0.002 моля соответствующего бензилхлорида (**22-24**) в 5 мл этанола и оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Бензилтио-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (25). Выход 64%, т. пл. 209-210°C. R_f 0.66. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1605, 1494, 827, 765, 697 (CH=CH, ароматика), 1247, 1053 (-C-O-C=). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц : 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.59 (с, 2H, SCH₂), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.18-7.45 (м, 10H, Ar), 7.50 (уш.т, 1H, J=7.6, C₆H₄), 7.70 (уш.т, 1H, J=7.6, C₆H₄), 7.74 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 8.02 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.14 (уш.д, 1H, J=8.2, C₆H₄). ¹³C: 14.3, 36.4, 62.6, 113.9, 119.2, 123.9, 125.2,

125.9, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 128.7, 129.0, 129.0, 129.1, 129.2, 130.1, 132.3, 133.1, 136.3, 147.9, 151.4, 151.5, 154.5, 159.7. Найдено, % : N 10.96; S 6.31. C₃₂H₂₆N₄OS. Вычислено, % : N 10.89; S 6.23.

3-(4'-Метокси-3'-нитробензилтио)-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хиолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол(26). Выход 68%, т. пл. 157-158°C. R_f 0.66. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1598, 1497, 836, 756, 705 (CH=CH, ароматика), 1530, 1347 (NO₂), 1248, 1049 (-C-O-C=). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.95 (с, 3H, OCH₃), 4.09 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.59 (с, 2H, SCH₂), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.21-7.27 (м, 3H, Ar), 7.34-7.39 (м, 3H, Ar), 7.50 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.70 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 7.72-7.76 (м, 2H, 5,6-H, C₆H₃), 7.76 (с, 1H, CH, Py), 7.88-7.93 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 7.90 (Δ, 1H, J=2.3, 2-H, C₆H₃), 8.02 (уш.Δ, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.11 (ΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄). ¹³C: 14.3, 34.6, 56.1, 62.7, 113.5, 113.9, 119.3, 123.9, 125.2, 126.0, 126.7, 128.0, 129.1, 129.2, 129.4, 130.1, 132.3, 133.0, 134.6, 138.9, 147.9, 151.2, 151.3, 154.5, 159.8. Найдено, %: N 11.85; S 5.31. C₃₃H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 11.88; S 5.44.

3-(4'-Метокси-3'-бромбензилтио)-4-фенил-5-[2-(4-этоксифенил)хиолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол(27). Выход 72%, т. пл. 156-157°C. R_f 0.62. ИК-спектр, γ, см⁻¹: 1599, 1497, 827, 757 (CH=CH, ароматика), 1246, 1047 (-C-O-C=). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.43 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 4.08 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.45 (с, 2H, SCH₂), 6.88-6.93 (м, 2H, 3,3'-H, C₆H₄OC₂H₅), 6.95 (Δ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.9, J₃=1.0, C₆H₄), 7.17-7.23 (м, 2H, Ar), 7.31-7.41 (м, 4H, Ar), 7.50 (ΔΔΔ, 1H, J=8.5, 5-H, C₆H₃), 7.57 (Δ, 1H, J=2.1, 2-H, C₆H₃), 7.69 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.74 (с, 1H, CH, Py), 7.87-7.92 (м, 2H, 2,2'-H, C₆H₄OC₂H₅), 8.02 (уш.Δ, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.12 (уш.Δ, 1H, J=8.4, C₆H₄). ¹³C: 14.3, 35.3, 55.6, 62.7, 110.7, 111.6, 113.9, 119.3, 124.0, 125.2, 125.9, 126.7, 128.0, 129.0, 129.1, 129.2, 129.2, 130.0, 130.1, 132.3, 133.1, 133.2, 147.9, 151.4, 151.5, 154.6, 154.8, 159.8. Найдено, %: N 8.81; S 5.06. C₃₃H₂₇BrN₄O₂S. Вычислено, %: N 8.98; S 5.14.

3-[2-(4-ԱԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ԽԻՆՈԼԻՆ-4-ԻԼ]-4-ՖԵՆԻԼ-4,5-ԴԻՆԻՐՐՈ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-5-ԹԻՈՆՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ N-, S-ԱԿԿԻԼՈՒՄԸ ՏԵՂԱԿԱՎԱԿԾ ԲԵՆԶԻԼ-ՔԼՈՐԻՂՆԵՐՈՎ. ՄԻՆԹԵԶ, ԴՈԿԻՆԳ ԱՆԱԼԻԶ ԵՎ ՆԱԿԱՕՔՍԻՂԱՆՏԱԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, Գ. Ն. ՊԱՆՈՍՅԱՆ, Գ. Շ. ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ և Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱԾՅԱՆ

Ցույց է դրված, որ 3-[2-(4-ակօքսիֆենիլ)խինոլին-4-իլ]-4-ֆենիլ-4,5-դինիրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնները փոխազդում են 4-հիրօքսի-3-նիտրոբենզիլքլորիդի կալիումի հիրօքսիդի ներկայությամբ տիրոս տառտոմերիկ ձևով, իսկ այլ բենզիլքլորիդների հետ՝ թիրի ձևով, առաջացնելով 1,2,4-տրիազոլի N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Օգտագործելով AutoDock Vina ծրագրային փաթեթը, արված է դրվելու անալիզ: Հետազոտվել է միացությունների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը:

ELECTORAL N-, S-ALKYLATION OF 3-[2-(4-ALKOXYPHENYL)QUINOLIN-4-YL]-4-PHENYL-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-THIONES WITH SUBSTITUTED BENZYLCHLORIDES. SYNTHESIS, DOCKING ANALYSIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

M. A. IRADYAN¹, N. S. IRADYAN¹, A. A. AMBARTCUMYAN²,
H. A. PANOSYAN¹, G. Sh. HOVHANNISYAN¹ and J. M. BUNIATYAN¹

¹The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

² SPC Armbiotehnology SNPO NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

It was shown, that 3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones are reacted with 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the presence of potassium hydroxide in the thionic tautomeric form, to form 1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones and with benzyl-, 4-methoxy-3-nitrobenzyl- and 4-methoxy-3-brombenzylchlorides in the thiol form, to form the according S-benzylsubstituted 1,2,4-triazoles. The structure of compounds was proved by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR-spectra. Docking analysis was done using software package AutoDock Vina. Results of the docking analysis shows that the energy of interaction of triazole-5-thiones and 4-hydroxy-3-nitrobenzylderivatives with extracellular domain of the epithelial growth factor receptor (eEGFR) – pdb1IVO and catalytic domain of EGFR (cEGFR) – pdb3W32 are approximately of the same order and exceed the energy of interaction of known anticancer drugs – neratinib, linsitinib, zarnestra and cabozantinib. Antioxidant activity of compounds were investigated by the extent of inhibition of peroxide oxidation of lipids in homogenate of brain slices of rats. The obtained results indicate, that in a line of triazole-5-thiones and 4-hydroxy-3-nitrobenzylderivatives the antioxidant activity is noticeably increasing for butoxy- and pentyloxyderivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Бунятян Ж.М., Тамазян Р.Ф., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [2] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 636.
- [3] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Бунятян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 293.
- [4] *Аветян С.А., Азарян А.С., Ароян А.А.* // Арм. хим. ж., 1973, т. 26, №9, с. 763.
- [5] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с.105.
- [6] *Cretu O.D., Barbuceanu S.F., Saramet G., Draghici C.* // J. Serb. Chem. Soc., 2010, v. 75, №11, p. 1463.
- [7] *Chow L.W.-C., Xu B., Gupta S., Freyman A., Zhao Y., Abbas R., Van M-L.V., Bondarenko I.* // British J. Cancer, 2013, v. 108, p. 1985.
- [8] *López-Tarruella S., Jerez Y., Márquez-Rodas I., Martín M.* // Future Oncol., 2012, v. 8, №6, p. 671.

- [9] Bai F., Villagra A.V., Zou J., Painter J.S., Connolly K., Blaskovich M.A., Sokol L., Serbti S., Djeu J.Y., Loughran T.P., Wei S., Sotomayor E., Epling-Burnette P. // *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012, v. 61, №4, p. 523.
- [10] Jabbour E., Kantarjian A., Cortes J. // *Leuk. Limfoma*, 2004, v. 45, №11, p. 2187.
- [11] McKinley E.T., Budai J.E., Zhao P., Guleryur S., Mantis C., Gokhale P.C., Wild R., Manning H.C. // *Clin. Cancer Res.*, 2011, v.17, №10, p. 3332.
- [12] Leiphrakpam P.D., Agarwal E., Mathiese M., Haferbier K.L., Brattain M.G., Chowdhury S.// *Oncol. Reports*, 2014, v. 31, №1, p. 87.
- [13] Fassnacht M., Berruti A., Baudin E., Demeure M.J., Gilbert J., Haak H., Kroiss M., Quinn D.I., Hesseltn E., Ronchi C.L., Terzolo M., Choueiri T.K., Poondru S., Fleege T., Rorig R., Chen J., Stephens A.W., Worden F., Hammer G.D. // *Lancet Oncol.*, 2015, v. 16, №4, p. 426.
- [14] Lee R.J., Saylor P.J., Michaelson M.D., Rothenberg S., Smas M.E., Miyamoto D.T., Gurski C.A., Xie W., Maheswaran S., Haber D.A., Goldin J.G., Smith M.R. // *Clin. Cancer Res.*, 2013, v. 19, № 11, p. 3088.
- [15] Vaishampayan U. // *Current Oncol. Rep.*, 2013, v. 15, №2, p. 76.
- [16] Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление в биологических мембранах. М., Наука, 1972, с. 38.
- [17] Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.И.// Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126.
- [18] Ogiso H., Ishitani R., Nureki O., Fukai Sh., Yamanaka M., Kim J.-H., Saito K., Sakamoto A., Inoue M., Shirouzu M., Yokoyama Sh. // *Cell*, 2002, v.110, p. 775.
- [19] Kawakita K., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata Y., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikaw T. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, v. 21, p. 2250.
- [20] Trott O., Olson J.J. // *J. Computational Chem.*, 2010, v. 31, p. 455.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРАНО[3,4-*e*]ПИРИДИНА

В. В. ДАБАЕВА и М. Р. БАГДАСАРЯН

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

Поступило 20 IV 2017

Реакцией этил 3-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата с фенилхлорформиадом и хлорангидридом хлоруксусной кислоты синтезированы соответствующие амидопроизводные, которые оказались удобными исходными соединениями для получения новых производных тиено[2,3-*b*]пирано[3,4-*e*]пиридина. Найденны оптимальные условия синтеза моно- и дипроизводных продуктов замещения этил 7,7-диметил-3[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата.

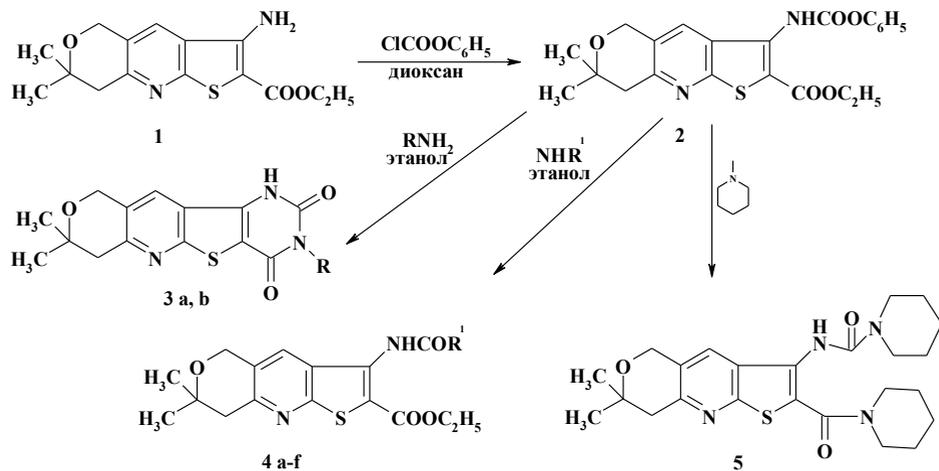
Библ. ссылок 7.

Из литературных источников известно, что конденсированные производные тиено- и фуропиридинов обладают спектром биологической активности [1-3].

Ранее была выявлена высокая биологическая активность синтезированных нами производных тиено- и фуро[2,3-*b*]пирано[3,4-*e*]пиридинов [4-6]. С этой точки зрения в плане поиска новых физиологически активных соединений нам представлялась целесообразной разработка методов синтеза новых производных тиено[2,3-*b*]пирано[3,4-*e*]пиридина.

Синтезы осуществлялись на основе доступного этил 3-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата (**1**) [7], переведенного реакцией с фенилхлорформиадом в соответствующее 3-феноксикарбонил-аминопроизводное **2**. Исследования показали, что взаимодействие соединения **2** с первичными аминами сопровождается циклизацией, приводя к конденсированным пиримидинам **3a,b**. При использовании же вторичных аминов в реакцию может

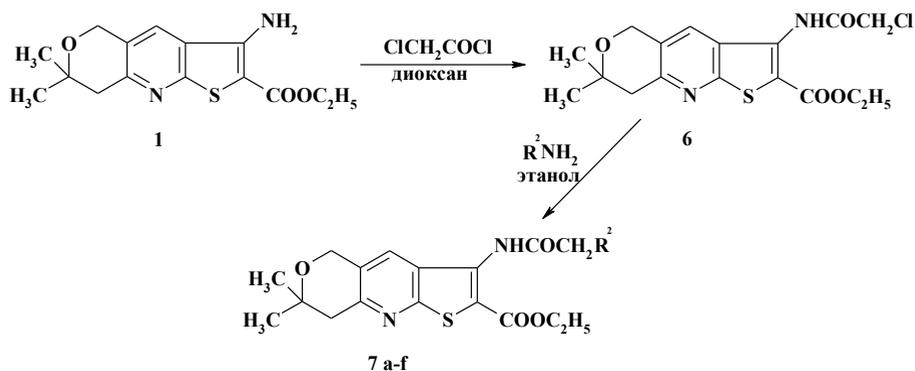
вступать функциональная группа в третьем положении (если реакция ведется в этаноле) или одновременно во втором и третьем положениях тиофенового кольца (в отсутствие этанола).



3: R = CH₂C₆H₅ (a); CH₂CH₂C₆H₅ (b).

4: R¹ = N(CH₃)-CH₂CH₂OH (a); N-CH₂CH₂OH (b); N-piperidine (c); N-morpholine (d); N-pyrrolidine (e); N-piperidine-CH₃ (f).

Аминоэфир **1** также введен во взаимодействие с хлорангидридом хлоруксусной кислоты, приведшее к образованию этил 3-[(хлорацетил)амино]-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата (**6**). Установлено, что последний легко вступает в реакции нуклеофильного замещения с аминами с образованием соединений **7a-f** по схеме:



7: R² = NHC₄H₉, i (a); NHCH₂C₆H₅ (b); NHCH₂CH₂OH (c); N-piperidine (d); N-morpholine (e); N-pyrrolidine (f).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian "Mercury 300"

в ДМСО- d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проводили на приборе "Elemental Analyzer Euro EA 3000". Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Voetius". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

Этил 7,7-диметил-3[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (2). Смесь 3.1 г (0.01 моля) соединения **1** и 1.6 г (0.01 моля) фенолхлорформиата в 20 мл абсолютного диоксана кипятят при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.9 г (68%), т.пл. 165-166⁰С. R_f 0.57 (этилацетат-петролейный эфир, 4:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1570, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1609, 1685 ($C=O$), 3295 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т (3H, $J=7.1$, CH₃), 2.93 с (2H, CH₂), 4.40 к (2H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 4.87 уш.с (2H, OCH₂), 7.19-7.25 м (3H) и 7.36-7.43 м (2H, C₆H₅), 8.15 уш.т (1H, $J\sim 1.0$, =CH), 9.99 уш.с (1H, NH). Найдено, % : С 62.03; Н 5.38; N 6.13; S 7.33. C₂₂H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 61.96; Н 5.20; N 6.57; S 7.52.

3-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-пирано[3',4":5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3a). Смесь 4.3 г (0.01 моля) соединения **2** и 1.1 г (0.01 моля) бензиламина в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (71%), т. пл. 320-321⁰С. R_f 0.52 (пиридин-бутанол, 3:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1520, 1560, 1600 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1680, 1690 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 4.85 с (2H, OCH₂), 5.13 с (2H, NCH₂C₆H₅), 8.25 с (1H, =CH), 7.17-7.30 м (3H) и 7.39-7.45 м (2H, C₆H₅), 12.45 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.25; Н 4.69; N 10.35; S 8.38. C₂₁H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 64.10; Н 4.87; N 10.68; S 8.15.

8,8-Диметил-3-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3',4":5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (3b) получен аналогично из 4.1 г (0.01 моля) соединения **2** и 1.2 г (0.01 моля) фенилэтиламина. Выход 2.8 г (69%), т. пл. 315-316⁰С. R_f 0.54 (пиридин-бутанол, 3:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1570, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1680, 1690 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 3.03-3.09 м (2H, CH₂C₆H₅), 4.30-4.35 м (2H, NCH₂), 4.85 с (2H, OCH₂), 7.19-7.32 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 64.65; Н 5.28; N 10.12; S 7.61. C₂₂H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.19; N 10.31; S 7.87.

Этил 3-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)карбонил)амино)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (4a). Смесь - 4.3 г (0.01 моля) соединения **2** и 0.9 г (0.012 моля) 2-(метиламино)этанола в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 5 ч.

После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (68%), т.пл. 137-138⁰С. R_f 0.62 (этилацетат-петролейный эфир, 3:1). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1545, 1570, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1670, 1680 ($C=O$), 3285 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 3.13 с (3H, NCH₃), 3.49 т (2H, $J=5.4$, NCH₂), 3.67 уш.т (2H, $J=5.4$, CH₂OH), 4.38 к (2H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 4.74 ш.с (1H, OH), 4.85 с (2H, OCH₂), 8.09 с (1H, =CH), 9.55 с (1H,NH). Найдено, %: С 56.12; Н 6.02; N 10.35; S 7.69. C₁₉H₂₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 56.00; Н 6.18; N 10.31; S 7.87

Этил 3-([бис(2-гидроксиэтил)амино]карбонил)амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (4b) получен аналогично из 4.3 г (0.01 моля) соединения **2** и 1.3 г (0.012 моля) 2,2'-иминодиэтанола. Выход 2.7 г (63%), т.пл. 160-161⁰С. R_f 0.62 (этилацетат-петролейный эфир, 4:1). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1547, 1572, 1592 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1673, 1690 ($C=O$), 3200-3446 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.31 с (6H, 2CH₃), 1.41 т (3H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 2.91 с (2H, CH₂), 3.53 уш.т (4H, $J=5.3$, 2OCH₂), 3.70 уш.т (4H, $J=5.3$, 2NCH₂), 4.37 к (2H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 4.82 ш.с [(2H, 2(OH))], 4.84 с (2H, OCH₂), 7.93 с (1H, =CH), 9.58 с (1H,NH). Найдено, %: С 54.88; Н 6.02; N 9.75; S 7.58. C₂₀H₂₇N₃O₆S. Вычислено, %: С 54.90; Н 6.22; N 9.60; S 7.33.

Этил 7,7-диметил-3-[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (4с) получен аналогично из 4.3 г (0.01 моля) соединения **2** и 1.0 г (0.012 моля) пиперидина. Выход 3.3 г (79%), т.пл. 147-148⁰С. R_f 0.62 (этилацетат-петролейный эфир, 4:1). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1530, 1560, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1673, 1690 ($C=O$), 3275 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.33 с (6H, 2CH₃), 1.44 т (3H, $J=7.1$, CH₂CH₃), 1.54-1.73 м (6H, 3·CH₂пипер.), 2.93 с (2H, CH₂), 3.44-3.50 м (4H, CH₂NCH₂), 4.42 к (2H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 4.86 с (2H, OCH₂), 8.23 с (1H, =CH), 11.10 с (1H,NH). Найдено, %: С 60.25; Н 6.68; N 10.25; S 7.59. C₂₁H₂₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 60.41; Н 6.52; N 10.06; S 7.68.

Этил 7,7-диметил-3-[(морфолин-4-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (4d) получен аналогично из 4.3 г (0.01 моля) соединения **2** и 1.0 г (0.012 моля) морфолина. Выход 3.3 г (78%), т.пл. 160-161⁰С. R_f 0.63 (этилацетат-петролейный эфир, 4:1). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1545, 1570, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1672, 1690 ($C=O$), 3278 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.33 с (6H, 2CH₃), 1.44 т (3H, $J=7.1$, CH₂CH₃), 2.62-2.67 м (4H, CH₂NCH₂), 2.93 с (2H, CH₂), 3.21 с (2H, NCH₂), 3.76-3.81 м (4H, CH₂OCH₂), 4.42 к (2H, $J=7.1$, OCH₂CH₃), 4.86 с (2H, OCH₂), 8.23 с (1H, =CH), 11.10 с (1H,NH). Найдено, %: С 57.28; Н 6.25; N 10.40; S 7.32. C₂₀H₂₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 57.26; Н 6.01; N 10.02; S 7.64.

Этил 7,7-диметил-3-[(пирролидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (4e) получен аналогично из 4.3 г (0.01 моля) соединения 2 и 0.9 г (0.012 моля) пирролидина. Выход 2.9 г (72%), т.пл. 166-167⁰С. R_f 0.65 (этилацетат-петролейный эфир, 3:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1570, 1590 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1673, 1685 (C=O), 3277 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 1.98-2.10 м (4H, CH₂CH₂), 2.91 с (2H, CH₂), 3.48-3.58 м (4H, CH₂NCH₂), 4.38 к (2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.86 с (2H, OCH₂), 8.38 с (1H, =CH), 9.55 с (1H,NH). Найдено, %: С 59.42; Н 6.38; N 10.48; S 7.35. C₂₀H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 59.53; Н 6.25; N 10.41; S 7.95.

Этил 7,7-диметил-3-[(4-метилпиперидин-1-ил)карбонил]амино}-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (4f) получен аналогично из 4.3 г (0.01 моля) соединения 2 и 1.2 г (0.012 моля) 4-метилпиперидина. Выход 3.0 г (69%), т.пл. 129-130⁰С. R_f 0.61 (этилацетат-петролейный эфир, 3:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1570, 1590 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1672, 1685 (C=O), 3278 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.02 д (3H, J=6.5, CH₃), 1.21-1.28 м (2H, CH₂), 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 1.61-1.81 м (3H, CH₂CH₂), 2.91 с (2H, CH₂), 2.90-3.00 м (2H) и 4.10-4.19 м (2H, CH₂NCH₂), 4.38 к (2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.86 с (2H, OCH₂), 8.15 с (1H, =CH), 9.64 с (1H,NH). Найдено, %: С 61.35; Н 6.67; N 9.85; S 7.61. C₂₂H₂₉N₃O₄S. Вычислено, %: С 61.23; Н 6.77; N 9.74; S 7.43.

N-[7,7-Диметил-2-(пиперидин-1-илкарбонил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-3-ил]пиперидин-1-карбоксаимид (5). Смесь 4.3 г (0.01 моля) соединения 2 и 10 мл пиперидина кипятят при перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения на смесь наливают 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.1 г (67%), т.пл. 242-243⁰С. R_f 0.68 (этанол-хлороформ, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1537, 1567 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1603, 1649 (C=O), 3207 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH₃), 1.54-1.73 м (12H, 6·CH₂ пипер.), 2.88 с (2H, CH₂), 3.44-3.50 м (4H, CH₂N CH₂), 3.52-3.58 м (4H, CH₂NCH₂), 4.85 с (2H, OCH₂), 7.61 с (1H, =CH), 8.70 с (1H,NH). Найдено, %: С 63.28; Н 7.25; N 12.56; S 7.38. C₂₄H₃₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 63.13; Н 7.06; N 12.27; S 7.02.

Этил 3-[(хлорацетил)амино]-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (6). Смесь 3.1 г (0.01 моля) аминоэфира 1 и 1.1 г (0.01 моля) хлорангида хлоруксусной кислоты в 20 мл диоксана кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют ледяную воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.4 г (64%), т.пл. 146-147⁰С. R_f 0.62 (пиридин-этанол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1537, 1567 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1650, 1680 (C=O), 3248 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т

(3H, $J=7.1$, CH_2CH_3), 2.93 с (2H, CH_2), 4.32 с (2H, CH_2Cl), 4.39 к (2H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 4.86 уш.с (2H, OCH_2), 7.96 уш.с (1H, =CH), 10.45 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 53.25; Н 5.28; Cl 9.70; N 7.48; S 8.53. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 53.33; Н 5.00; Cl 9.26; N 7.32; S 8.38.

Этил 3-[(N-изобутилглицил)амино]-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7a). Смесь 3.8 г (0.01 моля) соединения **6** и 0.9 г (0.013 моля) изобутиламина, 1 мл триэтиламина в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 6 ч. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют ледяную воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.7 г (65%), т.пл. 128-129⁰С. R_f 0.58 (хлороформ-пиридин, 3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1537, 1567, ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ сопр.), 1630, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.94 д (6H, $J=6.6$, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 1.32 с (6H, 2 CH_3), 1.32 ш.с (1H, NH), 1.43 т (3H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 1.84 м (1H, CH), 2.50 д (2H, $J=7.1$, CHCH_2), 2.92 с (2H, CH_2), 3.37 с (2H, NHCH_2CO), 4.39 к (2H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 4.86 с (2H, OCH_2), 8.18 с (1H, =CH), 11.03 ш.с (1H, NH). Найдено, %: С 60.38; Н 7.11; N 10.25; S 7.73. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 60.12; Н 6.97; N 10.02; S 7.64.

Этил 3-[(N-бензилглицил)амино]-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7b) получен аналогично из 3.8 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.4 г (0.013 моля) бензиламина. Выход 3.1 г (69%), т.пл. 121-122⁰С. R_f 0.60 (хлороформ-пиридин, 3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1537, 1567, ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ сопр.), 1667, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 3210, 3355 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 1.32 с (6H, 2 CH_3), 1.42 т (3H, $J=7.1$, CH_2CH_3), 2.91 с (2H, CH_2), 3.39 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.88 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 4.40 кв (2H, $J=7.1$, CH_2CH_3), 4.85 с (2H, OCH_2), 7.17-7.23 м (1H), 7.26-7.32 м (2H) и 7.40-7.45 м (2H, C_6H_5), 8.15 с (1H, =CH), 11.05 уш.с (1H, $\text{NHC}=\text{O}$). Найдено, %: С 63.48; Н 6.21; N 8.99; S 6.96. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 63.55; Н 6.00; N 9.26; S 7.07.

Этил 3-[[N-(2-гидроксиэтил)глицил]амино]-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7c) получен аналогично из 3.8 г (0.01 моля) соединения **6** и 0.8 г (0.013 моля) коламина. Выход 2.4 г (59%), т.пл. 174-175⁰С. R_f 0.61 (пиридин-этанол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1537, 1567 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр.}}$), 1667, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 3200-3410 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 1.33 с (6H, 2 CH_3), 1.43 т (3H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 2.44 ш.с (1H, NH), 2.76 т (2H, $J=5.3$, NCH_2CH_2), 2.96 с (2H, CH_2), 3.37 с (2H, NCH_2CO), 3.67 уш. т (2H, $J=5.4$, CH_2OH), 4.38 к (2H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 4.74 ш (1H, OH), 4.86 с (2H, OCH_2), 8.15 с (1H, =CH), 9.64 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.09; Н 6.15; N 10.44; S 8.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.00; Н 6.18; N 10.31; S 7.87.

Этил 7,7-диметил-3-[(пиперидин-1-илацетил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7d) получен аналогично из

3.8 ջ (0.01 մոլ) соединения **6** и 1.1 ջ (0.013 մոլ) пиперидина. Выход 3.2 ջ (75%), т.пл.151-152⁰С. R_f 0.61 (пиридин-этанол,1:2). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1545, 1561, 1600 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1685, 1695 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.44 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 1.47-1.55 м (2H, CH₂), 1.69-1.78 м (4H, CH₂CH₂CH₂), 2.55-2.63 м (4H, CH₂NCH₂), 2.92 с (2H, CH₂), 3.12 с (2H, NCH₂CO), 4.41 к (2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.85 с (2H, OCH₂), 8.23 с (1H, =CH), 11.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.43; Н 6.75; N 9.98; S 7.26. C₂₂H₂₉N₃O₄S. Вычислено, %: С 61.23; Н 6.77; N 9.74; S 7.43.

Этил 7,7-диметил-3-[(морфолин-4-илацетил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (7e) получен аналогично из 3.8 ջ (0.01 մոլ) соединения **6** и 1.1 ջ (0.013 մոլ) морфолина. Выход 3.3 ջ (77%), т.пл. 187-188⁰С. R_f 0.59 (пиридин-этанол,1:2). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1545, 1561, 1600 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1685, 1700 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 2.62-2.67 м (4H, CH₂NCH₂), 2.92 с (2H, CH₂), 3.20 с (2H, NCH₂), 3.75-3.80 м (4H, CH₂OCH₂), 4.41 к (2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.85 с (2H, OCH₂), 8.23 с (1H, =CH), 11.10 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.35; Н 5.99; N 9.87; S 7.23. C₂₁H₂₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 58.18; Н 6.28; N 9.69; S 7.40.

Этил 7,7-диметил-3-[(пирролидин-1-илацетил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (7f) получен аналогично из 3.8 ջ (0.01 մոլ) соединения **6** и 0.9 ջ (0.013 մոլ) пирролидина. Выход 3.1 ջ (74%), т.пл.153-154⁰. R_f 0.58 (пиридин-этанол,1:2). ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1545, 1561, 1600 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр.}), 1685, 1700 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.43 т (3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 1.87-1.96 м (4H, CH₂CH₂), 2.73-2.81 м (4H, CH₂NCH₂), 2.92 с (2H, CH₂), 3.33 с (2H, NCH₂), 4.39 к (2H, J=7.1, OCH₂CH₃), 4.86 с (2H, OCH₂), 8.24 с (1H, =CH), 11.06 с (1H, NH). Найдено, %: С 60.35; Н 6.70; N 10.79; S 7.89. C₂₁H₂₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 60.41; Н 6.52; N 10.06; S 7.68.

ԹԻԵՆՈ[2,3-Ե]ՊԻՐԻԴԻՆՈ[3,4-Ե]ՊԻՐՐԻԴԻՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Վ. Վ. ԴԱԲԵՎԱ և Մ. Ռ. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ

Ելնելով բարձր կենսաբանական ակտիվություն ունեցող թիենո- և ֆուրո[2,3-Ե]պիրանո[3,4-Ե]պիրիդինի ածանցյալների նկատմամբ մեծացող հետաքրքրությունից, շարունակվում է դրանց նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդների մշակումը: Էթիլ 3-ամինո-7,7-դիմեթիլ-7,8-դիհիդրո-5H-պիրանո [4,3-Ե]թիենո[3,2-Ե]պիրիդին-2-կարբօքսիլատի՝ ֆենիլթրոֆորմիտի և քլորօքսալամթիլի քլորանհիդրիդի հետ փոխազդեցությունից սինթեզվել են համապատասխան ամիդաածանցյալները, որոնց հիման վրա իրականացվել է թիենո[2,3-Ե]պիրանո[3,4-Ե]պիրիդինի նոր ածանցյալների ստացումը: Մշակվել են տեղակալման արգասիքներ մոնո- և դիաածանցյալների սինթեզի օպտիմալ պայմաններ:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF THIENO[2,3-*b*]PYRANO[3,4-*e*]PYRIDINE

V. V. DABAEVA and M. R. BAGHDASARYAN

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

Based on the increased interest to thieno- and furo[2,3-*b*]pyrano[3,4-*e*]pyridine derivatives, having high biological activity, the development of methods for the synthesis of their new derivatives is continued. By the interaction of ethyl 3-amino-7,7-dimethyl-7,8-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxylate with the phenyl chloroformate and chloroacetyl chloride the corresponding amido derivatives have been synthesized, based on which the obtaining of new derivatives of thieno[2,3-*b*]pyrano[3,4-*e*]pyridine was implemented. The optimal conditions for the synthesis of mono- and di-derivatives of substitution products have been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Munchhof M.J., Sobolev-Jaynes S.B.* / PCT Int. WO, 99, 1999, v. 24, p. 440; Chem. Abstr., 1999, v. 131, p. 5266.
- [2] *Burch H.A., Ebetino F.F.* / Европ. Пат. 188107, 1986; Chem. Absrt., 1986, v. 105, p. 178442.
- [3] *Esani A.* / Пат. ФРГ, 3538063, 1986; Chem. Abstr., 1986, v. 105, p. 191053.
- [4] *Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2012, т. 46, №5, с. 11.
- [5] *Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Тадевоян А.А.* // Хим.-фарм.ж., 2013, т. 47, №3, с. 12.
- [6] *Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Казарян Ж.В., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм.ж., 2015, т. 49, №12, с. 87.
- [7] *Дабаяева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д.* // ХГС, 1997, №6, с. 847.

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ (3,3-ДИМЕТИЛ-2-ЦИАНО-3,4-
ДИГИДРОНАФТАЛИН-1-ИЛ)ФЕНИЛКАРБАМАТА**

**А. И. МАРКОСЯН, К. К. АЙРАПЕТЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, С. С. МАМЯН,
Дж. А. АВАКИМЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Тел: (37410)288443, E-mail: ashot@markosyan.am

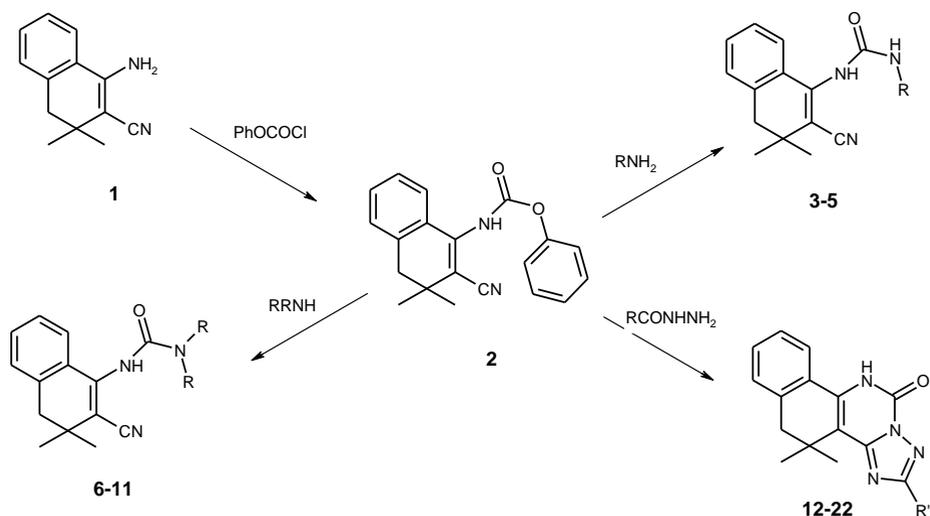
Поступило 27 III 2018

Конденсацией 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила с фенилхлорформиа́том синтезирован (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамат, образующий с первичными и вторичными аминами дизамещённые и тризамещённые мочевины, соответственно. Показано, что тот же карбамат реагирует с гидразидами ароматических, алкоксиароматических и гетероциклических кислот с образованием 2-замещённых 4,4-диметил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10H)-онов. Согласно результатам биологических исследований, большинство исследованных соединений проявляет слабую или умеренную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Библ. ссылок 21.

В последнее время интерес к химии бензо[h]хиназолиновых соединений значительно возрос, что обусловлено их ценными биологическими свойствами[1-7]. Ранее проведенные нами исследования доказали, что для синтеза бензо[h]хиназолиновых соединений различного строения (в том числе и спироциклического) удобными синтонами могут служить соответствующие β-аминоэфир и β-аминитрил [8-17]. С целью синтеза 2-замещённых 4,4-диметил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10H)-онов нами разработан метод получения исходного ключевого соединения — (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата (2). Метод основан на взаимодействии 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (1) с фенилхлорформиа́том в среде бензола. Поскольку мочевины представляют оп-

ределённый интерес с биологической точки зрения, карбамат **2** введен во взаимодействие с первичными (пропиламин, изопропиламин и анилин) и вторичными (диметиламин, диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин и азепан) аминами, приведшее к образованию дизамещённых (**3-5**) и тризамещённых (**6-11**) мочевинок дигидронафталинового ряда. Синтез целевых 2-замещённых 4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10Н)-онов осуществлен конденсацией карбамата **2** с гидразидами различных карбоновых кислот (изоникотиновой, бензойной, 4-бромбензойной, 4-этоксibenзойной, 4-бутоксibenзойной, 4-*изо*-бутоксibenзойной, фенилуксусной, 2-(*o*-толилоксиуксусной, 2-*m*-толил-оксиуксусной, 2-*n*-толилоксиуксусной) по схеме:



$\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$ (**3**), *изо*- C_3H_7 (**4**), C_6H_5 (**5**), CH_3 (**6**), C_2H_5 (**7**), пирролидино (**8**), пиперидино (**9**), морфолино (**10**), азепино (**11**), $\text{R}' = 4$ -пиридил (**12**), C_6H_5 (**13**), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**14**), 4- BrC_6H_4 (**15**), 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**16**), 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**17**), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**18**), 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$ (**19**), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (**20**), 4- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OC}_6\text{H}_4$ (**21**), 4-*изо*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OC}_6\text{H}_4$ (**22**).

Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений по методу диффузии в агаре [21] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов использованы грамположительные стафилококки (*Staph. Aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Учёт результатов проведен по диаметру (*d*) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений (в мм). У большинства исследованных соединений выявлена слабая или умеренная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зоне диаметром 10-16 мм.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе Varian "Mercury-300", внутренний стандарт – ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках "Sorbfil", проявитель – пары йода.

(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамат (2). Смесь 19.8 г (0.1 моля) аминонитрила **1** и 15.7 г (0.1 моля) фенилхлорформиата в 100 мл бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Получают 29 г (91%) карбамата **2**, т. пл. 172-173°C. R_f 0.65 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1590, 1600 (C=C Ar); 1759 (C=O); 2204 (C≡N); 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.25 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.85 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 7.14-7.24 (м, 4H_{аром.}), 7.27-7.42 (м, 4H_{аром.}), 7.49-7.55 (м, 1H_{аром.}), 9.82 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 26.02 (C(CH₃)₂), 32.58 (C(CH₃)₂), 41.56 (CH₂-C(CH₃)₂), 114.53 (C=C-C≡N), 115.61 (C≡N), 121.29 (2(CH_{аром.})), 124.32 (CH_{аром.}), 124.67 (CH_{аром.}), 126.40 (CH_{аром.}), 127.88 (CH_{аром.}), 128.61 (2(CH_{аром.})), 129.11 (C_{аром.}), 129.83 (CH_{аром.}), 135.04 (C_{аром.}), 143.00 (C=C-C≡N), 150.61 (C_{аром.}), 151.59 (C=O). Найдено, %: C 75.45; H 5.70; N 8.80. C₂₀H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 75.28; H 5.82; N 8.65.

Общая методика синтеза мочевины 3-11. Смесь 3.2 г (0.01 моля) карбамата **2**, 0.015 моля амина и 40 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 10 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, несколько раз промывают водой и перекристаллизовывают из 60-80% этанола.

1-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-пропилмочевина

(3). Выход 2 г (70%), т. пл. 159-160°C. R_f 0.63 (бензол-этилацетат, 4:3). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1611 (C=C Ar); 1639 (C=O); 2204 (C≡N); 3200-3360 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д., Гц: 0.96 (т, $J=7.35$, 3H, NH-CH₂CH₂CH₃), 1.17 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.45-1.59 (м, 2H, NH-CH₂CH₂CH₃), 2.77 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 3.03-3.11 (м, 2H, NH-CH₂CH₂CH₃), 6.39 (т, $J=5.72$, 1H, NH-CH₂CH₂CH₃), 7.09-7.31 (м, 4H_{аром.}), 8.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 11.01 (NH-CH₂CH₂CH₃), 22.82 (NH-CH₂CH₂CH₃), 26.03 (C(CH₃)₂), 31.91 (C(CH₃)₂), 40.91 (NH-CH₂CH₂CH₃), 41.95 (CH₂-C(CH₃)₂), 107.57 (C=C-C≡N), 116.33 (C≡N), 125.11 (CH_{аром.}), 125.70 (CH_{аром.}), 127.51 (CH_{аром.}), 129.05 (CH_{аром.}), 129.40 (C_{аром.}), 134.92 (C_{аром.}), 145.37 (C=C-C≡N), 154.08 (C=O). Найдено, %: C 72.06; H 7.47; N 14.83. C₁₇H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 71.90; H 7.37; N 14.72.

1-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-изопропилмочевина

(4). Выход 1.2 г (42%), т. пл. 209-210°C. R_f 0.78 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , см^{-1} : 1615 (C=C Ar); 1650 (C=O); 2200 (C≡N); 3200-3360 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.15 (д,

$J=6.72$, 6H, NH-CH(CH₃)₂), 1.15 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.74 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 3.67-3.85 (м, 1H, NH-CH(CH₃)₂), 6.23 (д, $J=7.51$, 1H, NH-CH(CH₃)₂), 7.05-7.29 (м, 4H_{аром.}), 7.85 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 22.72 (NH-CH(CH₃)₂), 26.05 (C(CH₃)₂), 31.93 (C(CH₃)₂), 40.98 (NH-CH(CH₃)₂), 41.98 (CH₂-C(CH₃)₂), 107.45 (C=C-C≡N), 116.36 (C≡N), 125.08 (CH_{аром.}), 125.72 (CH_{аром.}), 127.51 (CH_{аром.}), 129.06 (CH_{аром.}), 129.41 (C_{аром.}), 134.94 (C_{аром.}), 145.36 (C=C-C≡N), 153.36 (C=O). Найдено, %: C 72.06; H 7.47; N 14.83. C₁₇H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 72.15; H 7.39; N 14.90.

1-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-фенилмочевина (5).

Выход 2.7 г (85%) 3-фенилмочевины **5**, т. пл. 200-201°C. R_f 0.75 (бензол-этилацетат, 4:3). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1600, 1611 (C=C Ар); 1656 (C=O); 2200 (C≡N); 3250-3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.21 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.82 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 6.89-6.96 (м, 1H_{аром.}), 7.14-7.32 (м, 5H_{аром.}), 7.35-7.45 (м, 3H_{аром.}), 8.29 (с, 1H, NH), 8.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.04 (C(CH₃)₂), 32.14 (C(CH₃)₂), 41.88 (CH₂-C(CH₃)₂), 109.25 (C=C-C≡N), 116.20 (C≡N), 117.85 (2(CH_{аром.})), 121.49 (CH_{аром.}), 124.93 (CH_{аром.}), 125.98 (CH_{аром.}), 127.74 (CH_{аром.}), 128.13 (2(CH_{аром.})), 129.12 (C_{аром.}), 129.37 (CH_{аром.}), 135.00 (C_{аром.}), 139.23 (C_{аром.}), 144.62 (C=C-C≡N), 151.42 (C=O). Найдено, %: C 75.69; H 6.03; N 13.24. C₂₀H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 75.52; H 6.19; N 13.15.

3-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-1,1-диметилмочевина (6).

Выход 1.1 г (41%), т. пл. 169-170°C. R_f 0.71 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1616 (C=C Ар); 1644 (C=O); 2204 (C≡N); 3273 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.20 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.81 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 3.00 (с, 6H, N(CH₃)₂), 7.11-7.31 (м, 4H_{аром.}), 8.08 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.11 (C(CH₃)₂), 32.15 (C(CH₃)₂), 36.06 (N(CH₃)₂), 41.81 (CH₂-C(CH₃)₂), 112.07 (C=C-C≡N), 116.15 (C≡N), 124.71 (CH_{аром.}), 125.94 (CH_{аром.}), 127.53 (CH_{аром.}), 129.12 (CH_{аром.}), 130.01 (C_{аром.}), 134.87 (C_{аром.}), 145.75 (C=C-C≡N), 155.10 (C=O). Найдено, %: C 71.35; H 7.11; N 15.60. C₁₆H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 71.46; H 7.03; N 15.67.

3-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-1,1-диэтилмочевина (7).

Выход 1.5 г (50%), т. пл. 135-136°C. R_f 0.67 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1610 (C=C Ар); 1644 (C=O); 2200 (C≡N); 3221(NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: Гц: 1.20 (т, $J=7.02$, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.20 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.81 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 3.37 (к, $J=7.02$, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 7.11-7.29 (м, 4H_{аром.}), 7.94 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 13.61 (N(CH₂CH₃)₂), 26.10 (C(CH₃)₂), 32.13 (C(CH₃)₂), 40.59 (N(CH₂CH₃)₂), 41.85 (CH₂-C(CH₃)₂), 112.20 (C=C-C≡N), 116.25 (C≡N), 124.72 (CH_{аром.}), 125.90 (CH_{аром.}), 127.49 (CH_{аром.}), 129.02 (CH_{аром.}), 130.21 (C_{аром.}), 134.80 (C_{аром.}), 145.92 (C=C-

$C\equiv N$), 153.73 ($C=O$). Найдено, %: С 72.70; Н 7.80; N 14.13. $C_{18}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 72.63; Н 7.94; N 14.06.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамид (8). Выход 1.6 г (54%), т. пл. 197-198°C. R_f 0.57 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , cm^{-1} : 1600, 1610 ($C=C$ Ар); 1675 ($C=O$); 2196 ($C\equiv N$); 3200-3400 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.20 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.92-2.02 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.81 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 3.38-3.48 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 7.11-7.39 (м, 4H_{аром.}), 7.87 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 24.96 ($N(CH_2CH_2)_2$), 26.10 ($C(CH_3)_2$), 32.14 ($C(CH_3)_2$), 41.81 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 45.47 ($N(CH_2CH_2)_2$), 112.17 ($C=C-C\equiv N$), 116.16 ($C\equiv N$), 124.94 ($CH_{аром.}$), 125.91 ($CH_{аром.}$), 127.50 ($CH_{аром.}$), 129.11 ($CH_{аром.}$), 130.01 ($C_{аром.}$), 134.83 ($C_{аром.}$), 145.43 ($C=C-C\equiv N$), 153.18 ($C=O$). Найдено, %: С 73.19; Н 7.17; N 14.23. $C_{18}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 73.09; Н 7.24; N 14.19.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид (9). Выход 1.9 г (61%), т. пл. 204-205°C. R_f 0.73 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , cm^{-1} : 1612 ($C=C$ Ар); 1644 ($C=O$); 2200 ($C\equiv N$); 3221 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.20 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.55-1.74 (м, 6H, $((CH_2)_3)_{пиперидин}$), 2.80 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 3.42-3.50 (м, 4H, $(N(CH_2)_2)_{пиперидин}$), 7.11-7.17 (м, 1H_{аром.}), 7.17-7.31 (м, 3H_{аром.}), 8.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 24.18 ($(CH_2)_{пиперидин}$), 25.29 ($(CH_2)_2_{пиперидин}$), 26.14 ($C(CH_3)_2$), 32.10 ($C(CH_3)_2$), 41.85 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 44.93 ($(N(CH_2)_2)_{пиперидин}$), 111.54 ($C=C-C\equiv N$), 116.21 ($C\equiv N$), 124.61 ($CH_{аром.}$), 125.93 ($CH_{аром.}$), 127.52 ($CH_{аром.}$), 129.07 ($CH_{аром.}$), 130.05 ($C_{аром.}$), 134.90 ($C_{аром.}$), 145.82 ($C=C-C\equiv N$), 154.27 ($C=O$). Найдено, %: С 73.76; Н 7.49; N 13.58. $C_{19}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 73.62; Н 7.38; N 13.47.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)морфолин-4-карбоксамид (10). Выход 2.4 г (77%), т. пл. >230°C (сублимирует). R_f 0.53 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр: ν , cm^{-1} : 1610 ($C=C$ Ар); 1641 ($C=O$); 2203 ($C\equiv N$); 3216 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.21 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.81 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 3.46-3.52 (м, 4H, $N(CH_2)_{2морф.}$), 3.62-3.68 (м, 4H, $O(CH_2)_{2морф.}$), 7.12-7.18 (м, 1H_{аром.}), 7.19-7.32 (м, 3H_{аром.}), 8.35 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 26.13 ($C(CH_3)_2$), 32.21 ($C(CH_3)_2$), 41.80 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 44.37 ($N(CH_2)_{2морф.}$), 65.89 ($O(CH_2)_{2морф.}$), 112.26 ($C=C-C\equiv N$), 116.13 ($C\equiv N$), 124.57 ($CH_{аром.}$), 126.03 ($CH_{аром.}$), 127.63 ($CH_{аром.}$), 129.26 ($CH_{аром.}$), 129.89 ($C_{аром.}$), 134.96 ($C_{аром.}$), 145.45 ($C=C-C\equiv N$), 154.64 ($C=O$). Найдено, %: С 69.43; Н 6.80; N 13.49. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 69.34; Н 6.72; N 13.56.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)азепан-1-карбоксамид (11). Выход 1.6 г (49%), т. пл. 177-178°C. R_f 0.71 (бензол-этилацетат, 1:1). ИК-спектр: ν , cm^{-1} : 1612 ($C=C$ Ар); 1640 ($C=O$); 2208 ($C\equiv N$); 3229 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.21 (с, 6H,

$C(CH_3)_2$, 1.58-1.84 (м, 8H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$), 2.81 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 3.44-3.52 (м, 4H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$), 7.12-7.31 (м, 4H_{аром.}), 7.92 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.11 ($C(CH_3)_2$), 26.40 ($N(CH_2CH_2CH_2)_2$), 28.03 ($N(CH_2CH_2CH_2)_2$), 32.14 ($C(CH_3)_2$), 41.85 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 46.42 ($N(CH_2CH_2CH_2)_2$), 112.25 ($C=C-N$), 116.21 ($C=N$), 124.72 (CH_{аром.}), 125.90 (CH_{аром.}), 127.50 (CH_{аром.}), 129.05 (CH_{аром.}), 130.21 (C_{аром.}), 134.83 (C_{аром.}), 145.84 ($C=C-N$), 154.17 ($C=O$). Найдено, %: C 74.27; H 7.79; N 12.99. C₂₀H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 74.32; H 7.63; N 13.05.

Общая методика синтеза триазолов 12-22. Смесь 3.2 г (0.01 моля) карбамата **2**, 0.01 моля гидразида и 30 мл диметилформамида кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и прибавляют 25 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают смесью этанол-вода (2:1). Осадок перекристаллизовывают из этанола.

4,4-Диметил-2-(пиридин-4-ил)-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10H)-он (12). Выход 1.7 г (50%), т. пл. >250°C. R_f 0.39 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1595, 1612 ($C=C$ Ар); 1739 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.52 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.88 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 7.23-7.41 (м, 3H_{аром.}), 7.95-8.02 (м, 1H_{аром.}), 8.08-8.14 (м, 2H_{аром.}), 8.66-8.72 (м, 2H_{аром.}), 12.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.19 ($C(CH_3)_2$), 32.49 ($C(CH_3)_2$), 44.02 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 110.51 ($C=C-NH$), 120.57 (2(CH_{пир.})), 123.78 (CH_{аром.}), 125.82 ($C=C-NH$), 126.55 (CH_{аром.}), 128.01 (CH_{аром.}), 129.75 (CH_{аром.}), 135.72 (C_{аром.}), 137.03 (C_{аром.}), 137.57 (C_{пир.}), 144.35 (N=C-N), 149.64 (2(CH_{пир.})), 154.41 ($C=O$), 161.24 (N=C-Ph). Найдено, %: C 69.96; H 4.99; N 20.40. C₂₀H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 69.88; H 4.92; N 20.51.

4,4-Диметил-2-фенил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10H)-он (13). Выход 1.8 г (53%), т. пл. >250°C. R_f 0.66 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1590, 1605 ($C=C$ Ар); 1731 ($C=O$); 3100-3250 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.53 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.88 (с, 2H, $CH_2-C(CH_3)_2$), 7.23-7.40 (м, 3H_{аром.}), 7.42-7.53 (м, 3H_{аром.}), 7.94-8.02 (м, 1H_{аром.}), 8.21-8.29 (м, 2H_{аром.}), 11.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.24 ($C(CH_3)_2$), 32.52 ($C(CH_3)_2$), 44.13 ($CH_2-C(CH_3)_2$), 110.56 ($C=C-NH$), 123.65 (CH_{аром.}), 125.99 ($C=C-NH$), 126.50 (CH_{аром.}), 126.79 (2(CH_{аром.})), 127.91 (2(CH_{аром.})), 127.96 (CH_{аром.}), 129.40 (CH_{аром.}), 129.53 (CH_{аром.}), 130.05 (C_{аром.}), 135.65 (C_{аром.}), 136.98 (C_{аром.}), 144.53 (N=C-N), 154.03 ($C=O$), 163.13 (N=C-Ph). Найдено, %: C 73.67; H 5.30; N 16.36. C₂₁H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: C 73.52; H 5.42; N 16.27.

2-Бензил-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10H)-он (14). Выход 2.7 г (76%), т. пл. 237-238°C. R_f 0.61 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1600, 1609 ($C=C$ Ар); 1707 ($C=O$); 3120-3270

(NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.44 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.83 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 4.14 (с, 2H, CH₂-Ph), 7.13-7.40 (м, 8H_{аром.}), 7.89-7.96 (м, 1H_{аром.}), 11.85 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 26.14 (C(CH₃)₂), 32.42 (C(CH₃)₂), 34.44 (CH₂-Ph), 44.13 (CH₂-C(CH₃)₂), 110.49 (C=C-NH), 123.57 (CH_{аром.}), 125.82 (CH_{аром.}), 126.00 (C=C-NH), 126.47 (CH_{аром.}), 127.72 (2(CH_{аром.})), 127.91 (CH_{аром.}), 128.43 (2(CH_{аром.})), 129.45 (CH_{аром.}), 135.59 (C_{аром.}), 136.72 (C_{аром.}), 137.07 (C_{аром.}), 144.41 (N=C-N), 153.73 (C=O), 165.10 (N=C-CH₂-Ph). Найдено, %: С 74.14; Н 5.66; N 15.72. C₂₂H₂₀N₄O. Вычислено, %: С 74.24; Н 5.60; N 15.61.

2-(4-Бромфенил)-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (15). Выход 2.2 г (52%), т. пл. >250°C. R_f 0.80 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν , см⁻¹: 1600, 1610 (C=C Ар); 1721 (C=O); 3160-3320 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.52 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.87 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 7.22-7.28 (м, 1H_{аром.}), 7.29-7.40 (м, 2H_{аром.}), 7.59-7.65 (м, 2H_{аром.}), 7.95-8.01 (м, 1H_{аром.}), 8.14-8.20 (м, 2H_{аром.}), 11.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 26.22 (C(CH₃)₂), 32.49 (C(CH₃)₂), 44.08 (CH₂-C(CH₃)₂), 110.47 (C=C-NH), 123.58 (C_{аром.}), 123.70 (CH_{аром.}), 125.90 (C=C-NH), 126.51 (CH_{аром.}), 127.96 (CH_{аром.}), 128.47 (2(CH_{аром.})), 129.14 (C_{аром.}), 129.61 (CH_{аром.}), 131.10 (2(CH_{аром.})), 135.66 (C_{аром.}), 137.22 (C_{аром.}), 144.41 (N=C-N), 154.15 (C=O), 162.23 (N=C-Ph). Найдено, %: С 59.87; Н 4.07; Br 18.97; N 13.30. C₂₁H₁₇BrN₄O. Вычислено, %: С 59.95; Н 4.16; Br 18.87; N 13.15.

4,4-Диметил-2-[(*o*-толилокси)метил]-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (16). Выход 1.7 г (44%), т. пл. 239-240°C. R_f 0.84 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν , см⁻¹: 1595, 1610 (C=C Ар); 1717 (C=O); 3150-3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.46 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.26 (с, 3H, CH₃-Ph), 2.85 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 5.24 (с, 2H, OCH₂), 6.77-6.84 (м, 1H_{аром.}), 7.02-7.15 (м, 3H_{аром.}), 7.20-7.40 (м, 3H_{аром.}), 7.92-7.99 (м, 1H_{аром.}), 11.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 15.86 (CH₃-Ph), 26.12 (C(CH₃)₂), 32.45 (C(CH₃)₂), 44.09 (CH₂-C(CH₃)₂), 63.20 (OCH₂), 110.62 (C=C-NH), 111.48 (CH_{аром.}), 120.28 (CH_{аром.}), 123.69 (CH_{аром.}), 125.92 (C=C-NH), 126.16 (CH_{аром.}), 126.16 (C_{аром.}), 126.53 (CH_{аром.}), 127.97 (CH_{аром.}), 129.62 (CH_{аром.}), 129.99 (CH_{аром.}), 135.68 (C_{аром.}), 137.17 (C_{аром.}), 144.44 (N=C-N), 153.97 (C=O), 156.10 (N=C-CH₂-O-Ph), 162.20 (C_{аром.}). Найдено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50. C₂₃H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 71.35; Н 5.88; N 14.32.

4,4-Диметил-2-[(*m*-толилокси)метил]-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (17). Выход 1.6 г (41%), т. пл. >250°C. R_f 0.83 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν , см⁻¹: 1595, 1610 (C=C Ар); 1723 (C=O); 2200 (C≡N); 3150-3320 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.47 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.33 (с, 3H, CH₃-Ph), 2.85 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 5.20 (с, 2H, OCH₂), 6.68-6.90 (м, 3H_{аром.}), 7.07-

7.16 (м, 1H_{аром.}), 7.20-7.40 (м, 3H_{аром.}), 7.92-7.99 (м, 1H_{аром.}), 11.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 20.97 (CH₃-Ph), 26.14 (C(CH₃)₂), 32.43 (C(CH₃)₂), 44.08 (CH₂-C(CH₃)₂), 62.80 (OCH₂), 110.61 (C=C-NH), 111.40 (CH_{аром.}), 115.23 (CH_{аром.}), 121.27 (CH_{аром.}), 123.70 (CH_{аром.}), 125.90 (C=C-NH), 126.51 (CH_{аром.}), 127.96 (CH_{аром.}), 128.50 (CH_{аром.}), 129.61 (CH_{аром.}), 135.67 (C_{аром.}), 137.19 (C_{аром.}), 138.26 (C_{аром.}), 144.40 (N=C-N), 153.93 (C=O), 157.94 (N=C-CH₂-O-Ph), 162.02 (C_{аром.}). Найдено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50. C₂₃H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 71.55; Н 5.67; N 14.61.

4,4-Диметил-2-[(п-толилокси)метил]-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (18). Выход 1.8 г (47%), т. пл. >250°C. R_f 0.80 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1600, 1610 (C=C Ar); 1716 (C=O); 3160-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.46 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.28 (с, 3H, CH₃-Ph), 2.85 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 5.18 (с, 2H, OCH₂), 6.89-6.95 (м, 2H_{аром.}), 7.01-7.07 (м, 2H_{аром.}), 7.21-7.28 (м, 1H_{аром.}), 7.29-7.39 (м, 2H_{аром.}), 7.93-7.99 (м, 1H_{аром.}), 11.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 19.97 (CH₃-Ph), 26.16 (C(CH₃)₂), 32.45 (C(CH₃)₂), 44.09 (CH₂-C(CH₃)₂), 63.02 (OCH₂), 110.63 (C=C-NH), 114.35 (2(CH_{аром.})), 123.71 (CH_{аром.}), 125.93 (C=C-NH), 126.53 (CH_{аром.}), 127.97 (CH_{аром.}), 129.20 (2(CH_{аром.})), 129.23 (C_{аром.}), 129.62 (CH_{аром.}), 135.69 (C_{аром.}), 137.18 (C_{аром.}), 144.43 (N=C-N), 153.95 (C=O), 155.88 (N=C-CH₂-O-Ph), 162.10 (C_{аром.}). Найдено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50. C₂₃H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 71.42; Н 5.68; N 14.41.

2-[(2-Хлорфенокси)метил]-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (19). Выход 1.9 г (47%), т. пл. >250°C. R_f 0.80 (бензол-этилацетат, 1:2). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1612 (C=C Ar); 1708 (C=O); 3170-3350 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.46 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.85 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 5.33 (с, 2H, OCH₂), 6.88-6.95 (м, 1H_{аром.}), 7.18-7.40 (м, 6H_{аром.}), 7.92-7.99 (м, 1H_{аром.}), 12.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 26.11 (C(CH₃)₂), 32.43 (C(CH₃)₂), 44.05 (CH₂-C(CH₃)₂), 63.87 (OCH₂), 110.61 (C=C-NH), 114.20 (CH_{аром.}), 121.31 (CH_{аром.}), 122.31 (C_{аром.}), 123.70 (CH_{аром.}), 125.88 (C=C-NH), 126.52 (CH_{аром.}), 127.15 (CH_{аром.}), 127.97 (CH_{аром.}), 129.58 (CH_{аром.}), 129.65 (CH_{аром.}), 135.69 (C_{аром.}), 137.32 (C_{аром.}), 144.39 (N=C-N), 153.53 (N=C-CH₂-O-Ph), 154.00 (C=O), 161.50 (C_{аром.}). Найдено, %: С 64.94; Н 4.71; Cl 8.71; N 13.77. C₂₂H₁₉ClN₄O₂. Вычислено, %: С 64.88; Н 4.79; Cl 8.62; N 13.67.

2-(4-Этоксифенил)-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10H)-он (20). Выход 1.8 г (47%), т. пл. >250°C. R_f 0.55 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр: ν, см⁻¹: 1594, 1612 (C=C Ar); 1716 (C=O); 3100-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д., Гц: 1.44 (т, J=6.93, 3H, OCH₂CH₃), 1.52 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.87 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 4.11 (к, J=6.93, 2H, OCH₂CH₃), 6.93-6.99 (м, 2H_{аром.}), 7.22-7.39 (м, 3H_{аром.}), 7.93-8.00 (м, 1H_{аром.}), 8.11-8.17 (м, 2H_{аром.}), 11.88 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 14.29 (OCH₂CH₃), 26.23 (C(CH₃)₂), 32.49 (C(CH₃)₂), 44.13 (CH₂-C(CH₃)₂), 62.63 (OCH₂CH₃), 110.47 (C=C-NH), 113.80 (2(CH_{аром.})), 122.35 (C_{аром.}), 123.59 (CH_{аром.}), 126.03 (C=C-NH), 126.46 (CH_{аром.}), 127.91 (CH_{аром.}), 128.23 (2(CH_{аром.})), 129.43 (CH_{аром.}), 135.60 (C_{аром.}), 136.74 (C_{аром.}), 144.51 (N=C-N), 153.86 (C=O), 159.93 (C_{аром.}), 163.08 (N=C-Ph). Найдено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50. С₂₃Н₂₂Н₄О₂. Вычислено, %: С 71.55; Н 5.79; N 14.41.

2-(4-Бутоксифенил)-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10Н)-он (21). Выход 2 г (48%), т. пл. >250°С. R_f 0.51 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр: ν , см⁻¹: 1600, 1612 (C=C Ar); 1707 (C=O); 3100-3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.01 (т, J=7.34, 3H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.46-1.60 (м, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.52 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.73-1.85 (м, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.87 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 4.03 (т, J=6.41, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.92-6.98 (м, 2H_{аром.}), 7.22-7.39 (м, 3H_{аром.}), 7.93-8.00 (м, 1H_{аром.}), 8.11-8.17 (м, 2H_{аром.}), 11.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 13.41 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 18.64 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.25 (C(CH₃)₂), 30.68 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.50 (C(CH₃)₂), 44.15 (CH₂-C(CH₃)₂), 66.85 (OCH₂CH₂CH₂CH₃), 110.48 (C=C-NH), 113.82 (2(CH_{аром.})), 122.35 (C_{аром.}), 123.60 (CH_{аром.}), 126.03 (C=C-NH), 126.47 (CH_{аром.}), 127.93 (CH_{аром.}), 128.22 (2(CH_{аром.})), 129.44 (CH_{аром.}), 135.62 (C_{аром.}), 136.75 (C_{аром.}), 144.53 (N=C-N), 153.87 (C=O), 160.12 (C_{аром.}), 163.10 (N=C-Ph). Найдено, %: С 72.44; Н 6.32; N 13.52. С₂₅Н₂₆Н₄О₂. Вычислено, %: С 72.34; Н 6.41; N 13.42.

2-(4-Изобутоксифенил)-4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(10Н)-он (22). Выход 2.2 г (53%), т. пл. >250°С. R_f 0.55 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр: ν , см⁻¹: 1600, 1614 (C=C Ar); 1704 (C=O); 3200-3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.07 (д, J=6.74, 6H, OCH₂CH(CH₃)₂), 1.53 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.03-2.19 (м, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂), 2.87 (с, 2H, CH₂-C(CH₃)₂), 3.80 (д, J=6.38, 2H, OCH₂CH(CH₃)₂), 6.93-6.99 (м, 2H_{аром.}), 7.22-7.39 (м, 3H_{аром.}), 7.93-8.00 (м, 1H_{аром.}), 8.11-8.17 (м, 2H_{аром.}), 11.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 18.80 (OCH₂CH(CH₃)₂), 26.25 (C(CH₃)₂), 27.64 (OCH₂CH(CH₃)₂), 32.49 (C(CH₃)₂), 44.15 (CH₂-C(CH₃)₂), 73.55 (OCH₂CH(CH₃)₂), 110.49 (C=C-NH), 113.85 (2(CH_{аром.})), 122.39 (C_{аром.}), 123.59 (CH_{аром.}), 126.03 (C=C-NH), 126.47 (CH_{аром.}), 127.92 (CH_{аром.}), 128.20 (2(CH_{аром.})), 129.43 (CH_{аром.}), 135.62 (C_{аром.}), 136.74 (C_{аром.}), 144.52 (N=C-N), 153.87 (C=O), 160.18 (C_{аром.}), 163.08 (N=C-Ph). Найдено, %: С 72.44; Н 6.32; N 13.52. С₂₅Н₂₆Н₄О₂. Вычислено, %: С 72.32; Н 6.40; N 13.42.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта №15Т-1D149.

(3,3-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ՑԻԱՆ-3,4-ԴԻՆԻԴՐՈՆԱՎՈՒԹՎԱԼԻՆ-1-ԻԼ)ՖԵՆԻԼԿԱՐԲԱՄԱՏԻ ՍԻՆԹԵԶՈՐ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

**Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Ջ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ**

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսման հիման վրա սինթեզվել է (3,3-դիմեթիլ-2-ցիան-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)ֆենիլկարբամատ: Վերջինիս փոխազդեցությունը առաջնային և երկրորդային ամինների հետ բերել է համապատասխանաբար երկ- և եռտեղակալված միզանյութերի ստացմանը: Վերոհիշյալ կարբամատի և արոմատիկ, ալկոքսիարոմատիկ ու հետերոարոմատիկ թթուների հիդրազիդների ռեակցիայի արդյունքում սինթեզվել են 2-տեղակալված 4,4-դիմեթիլ-4,5-դիհիդրոբենզո[հ][1,2,4]տրիազոլ[1,5-с]խինազոլին-11(10H)-ոններ: Կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված միացությունների մեծ մասը դրամդրական և դրամբացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ ցուցաբերում է թույլ կամ միջին ակտիվություն:

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF (3,3-DIMETHYL-2-CYANO-3,4-DIHYDRONAPHTHALENE-1-IL)PHENYLCARBAMATE

**A. I. MARKOSYAN, K. K. HAYRAPETYAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN,
J. A. AVAKIMYAN and H. M. STEPANYAN**

Scientific and Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
Phone: +374 10 288 443. E-mail: ashot@markosyan.am

The reaction of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (**1**) with phenylchloroformate a method was developed for obtaining (3,3-dimethyl-2-cyano-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)phenylcarbamate (**2**). Carbamate **2** was put into reaction with primary (propylamine, isopropylamine and aniline) and secondary amines (dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine and azepan), which led to the formation of disubstituted (**3-5**) and trisubstituted (**6-11**) urea dihydronaphthalene series. The synthesis of the desired 2-substituted 4,4-dimethyl-4,5-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-11(10H)-ones (**12-22**) was carried out by condensation of carbamate **2** with hydrazides of various carboxylic acids (isonicotinic, benzoic, 4-bromobenzoic, 4-ethoxybenzoic, 4-butoxybenzoic, 4-iso-butoxybenzoic, phenylacetic, 2-(*o*-tolylloxyacetic, 2-*m*-tolylloxyacetic, 2-*p*-tolylloxyacetic).

The antibacterial activity of the synthesized compounds was studied 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 are used (Staph. Aureus 209p, 1) and gram-negative rods (Sh. dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55). The calculation of the results is carried out according to the diameter (d) of the no-growth zones of microorganisms at the site of application of compounds (in mm). Most of the compounds studied showed weak or moderate activity against gram-positive and gram-negative microorganisms in 10-16 mm diameter zone.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Luo X., Liu D.* // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53 (9), p. 3465.
- [2] *Patil A., Ganguly S., Surana S., Pekamwar S., Sangamwar A.* // *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 2009, v. 1 (4), p. 1227.
- [3] *Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharski A.F.* // *Org. Lett.*, 2016, v. 18 (12), p. 2872.
- [4] *Reddy R.S., Prasad P.K., Ahuja B.B., Sudalai A.* // *J. Org. Chem.*, 2013, v. 78 (10), p. 5045.
- [5] *Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B.* // *Res. Chem. Intermed.*, 2016, v.42, Issue 4, p. 3863.
- [6] *Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N.* // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, p. 5037.
- [7] *Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N.* // *ARKIVOC*, 2016, (iv), p. 204.
- [8] *Григорян Н.П., Тарзян Л.А., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, № 1-2, с. 160.
- [9] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б.Т.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т.44, № 3, с. 3.
- [10] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Варданян Н. А., Авакимян Д.Л., Степанян Г.М.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т.64, № 3, с. 394.
- [11] *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Шахатуни Р.К., Авакимян Дж.А.* // *Материалы 3-ей научной конференции АХО «Успехи в области органической и фармацевтической химии».* Ереван, 2012, с. 34.
- [12] *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А.* // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 1, с. 110.
- [13] *Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A.* // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, v. 1(20), p. 17.
- [14] *Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Mkrtchyan D.A., Stepanyan H.M., Avakimyan J.A.* // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2014, v. 1(22), p. 26.
- [15] *Маркосян А.И., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *Сборник трудов НТЦОФХ, выпуск-2, Ереван, 2015, с. 194.*
- [16] *Markosyan A.I., Naupapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Matyan S.S., Avakimyan J.A.* // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2016, v. 2(27), p. 3.
- [17] *Markosyan A.I., Dilanyan S.V., Gabrielyan S.H., Matyan S.S.* // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2016, v. 2(27), p. 23.
- [18] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Григорян А.С., Степанян Г.А., Сукасян Р.С., Пароникян Р.Г.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2017, т. 51, №2, с. 11.
- [19] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2017, т. 51, №8, с. 3.
- [20] *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, №3, с. 368.
- [21] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* / под ред. А.Н.Миронова, М., 2012.

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5,7-ДИИЗОПРОПИЛ-
И 7-ИЗОПРОПИЛ-5-МЕТИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ**

**А. Д. АРУТЮНЯН, К. А. ГЕВОРКЯН, М. В. ГАЛСТЯН, Ж. М. БУНИАТЯН,
Р. Е. МУРАДЯН и С. П. ГАСПАРЯН**

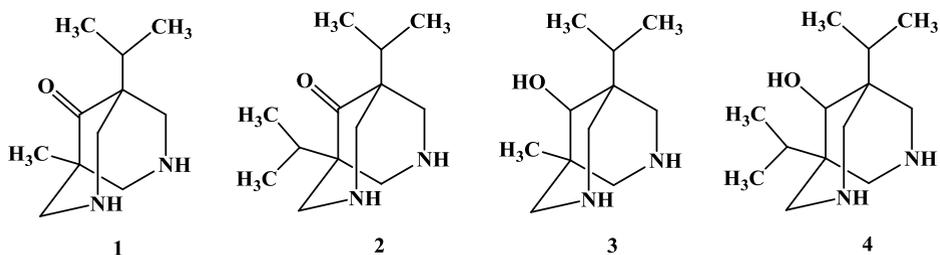
Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Постушило 28 III 2018

Впервые получены 9-оксо-, 9-гидрокси-1-изопропил-5-метил- и 9-оксо-, 9-гидрокси-1,5-диизопропил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны, конденсацией которых с альдегидами и кетонами синтезирован ряд новых 2-замещенных диазаадамантанов. Согласно результатам проведенных биологических испытаний, некоторые соединения этого ряда обладают антиоксидантной активностью.

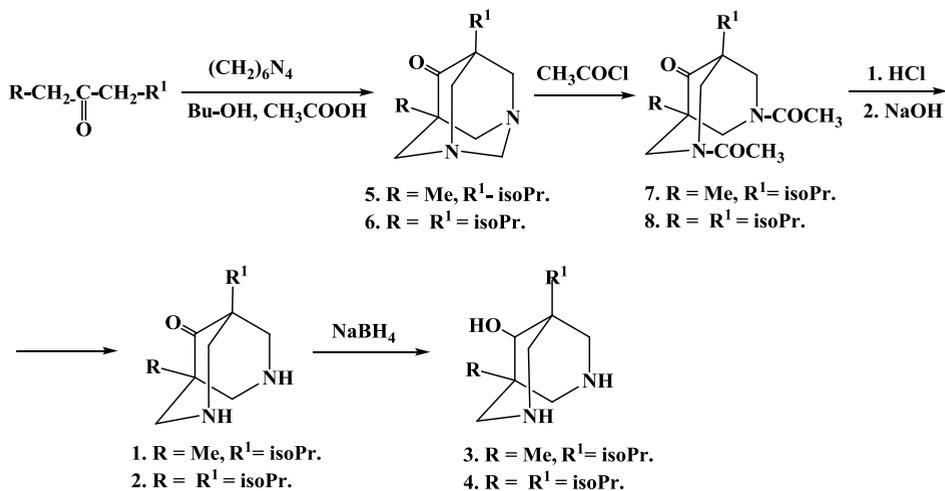
Библ. ссылок 7.

Наши ранние работы были посвящены синтезу и изучению биологической активности некоторых 2-замещенных диазаадамантанов, содержащих в положениях 5 и 7 аadamантаного кольца алифатические и ароматические заместители [1-4]. В медицинской практике известны препараты, в состав которых входит изопропильная группа [5]. На наш взгляд, определенный интерес представляли синтез и изучение биологических свойств 2-замещенных диазаадамантанов с изопропильной группой. В первую очередь нами были синтезированы 1-изопропил-5-метил-9-оксо-, 9-гидрокси-1-изопропил-5-метил-, 1,5-диизопропил-9-оксо- и 9-гидрокси-1,5-диизопропил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны **1-4** следующего строения.



Реакцией Манниха этилизобутил- или диизобутилкетона и уротропина в среде бутанола в присутствии уксусной кислоты нами получены диазаадамантаны **5,6**, которые далее действием хлористого ацетила превращены в диацетильные производные **7,8**. Кислотным гидролизом и дальнейшей щелочной обработкой соединений **7,8** синтезированы 1-изопропил-5-метил-9-оксо- и 1,5-диизопропил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны (**1,2**). Восстановлением кетогруппы в бициклононанах **1,2** боргидридом натрия в изопропиловом спирте получены соединения **3,4** (схема 1) [3].

Схема 1



Кипячением синтезированных бициклононанов **1-4** в этаноле с различными ароматическими, гетероциклическими альдегидами и кетонами получены 2-замещенные производные 1,3-диазаадамантанов **9-31** (схемы 2,3).

Схема 2

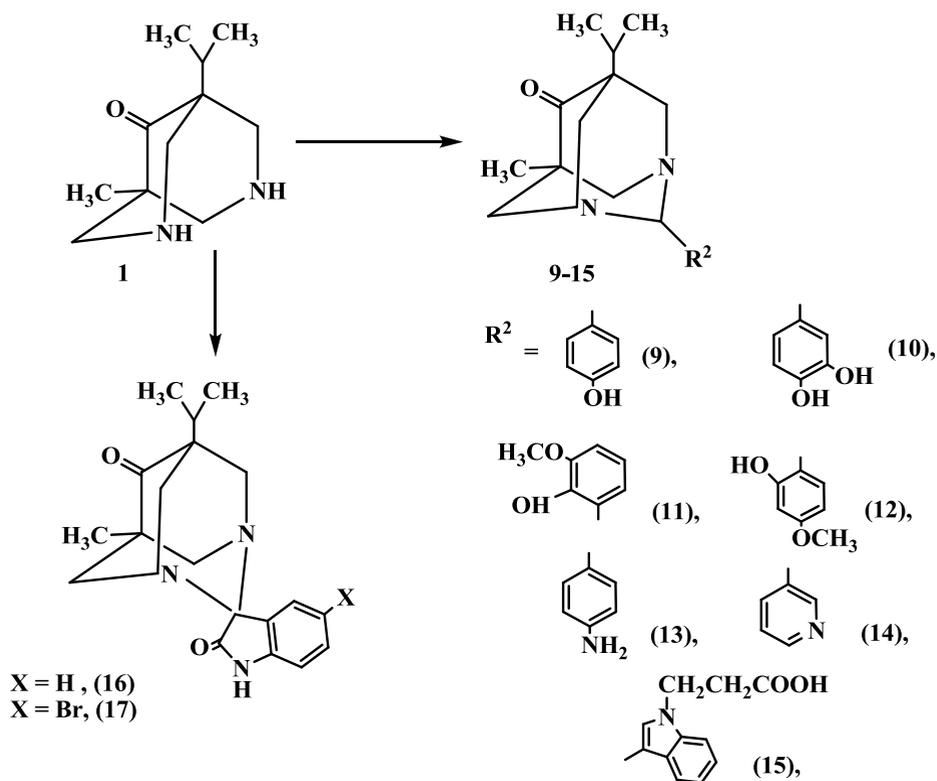
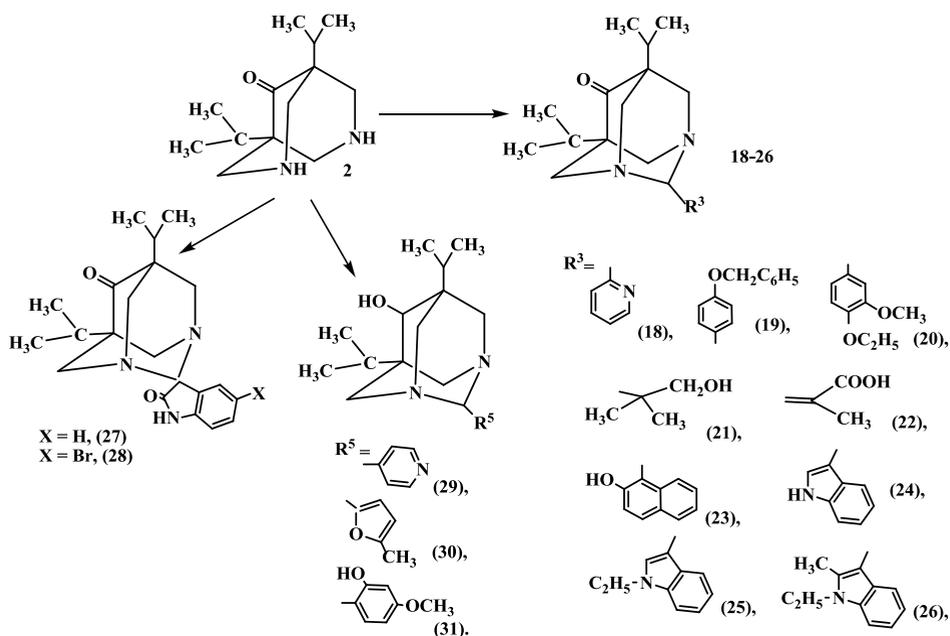


Схема 3



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

Изучение антиоксидантной активности синтезированных соединений проводили в опытах *in vitro* по методу [6-7]. Активность определяли по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления липидов и оценивали по выходу одного из конечных продуктов малонового диальдегида (МДА), что определяли по отношению показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженному в процентах. В качестве контроля явилась проба с индуцированным перекисным окислением липидов, в которую вместо соединений вводили растворитель. Установлено, что в изученном ряду наиболее выраженное антиоксидантное действие в концентрации 10^{-3} М выявлено у 2-(3',4'-дигидроксифенил)-5-изопропил-7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантана (**10**). При этом ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА составляет 42% по сравнению с контролем.

Относительно слабое антиоксидантное действие в той же концентрации наблюдается у соединений 2-(2'-окси-3'-метоксифенил)-5-изопропил-7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантана (**11**) и 2-(1'-этил-2'-метил-3'-индолил)-5,7-диизопропил-6-оксо-1,3-диазаадамантана (**26**) и составляет 17 и 23%, соответственно. Некоторое увеличение количества МДА оказывают также соединения 2-(1'-карбэтокси-3'-индолил)-5-изопропил-7-метил-6-окси-1,3-диазаадамантан (**15**) и 2-(2'-пиридил)-5,7-диизопропил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (**18**). Таким образом, выявлены соединения, обладающие умеренной антиоксидантной активностью, обусловленной, по-видимому наличием в структуре двух гидроксильных групп.

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 $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$, 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 "Voetius".

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (5). Смесь 60 г (0.53 моля) этилизобутилкетона, 50 г (0.35 моля) уротропина и 80 мл (1.33 моля) уксусной кислоты в 180 мл *n*-бутанола кипятят 3 ч. Бутанол отгоняют, оставшуюся массу экстрагируют гексаном, обрабатывают Al_2O_3 , фильтруют. После отгонки гексана остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 52 г (71.9 %), R_f 0.32 (А), т.пл. 70-72°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.79 с (3H, CH_3); 0.90 д (6H, $J = 7.0$, $2 \times \text{CH}_3$); 1.87 сп (1H, $J = 7.0$, CH); 2.89 дквн (2H, $J = 12.8$, 1.3, NCH_2); 2.99 дквн (2H, $J = 12.8$, 1.3, NCH_2); 3.17 ддт (2H, $J = 13.0$, 3.2, 1.6, NCH_2); 3.28 ддт (2H, $J = 13.0$, 3.2, 1.6, NCH_2); 3.94 т (2H, $J = 1.0$,

NCH₂N). Найдено, %: С 69.45; Н 9.80; N 13.19. С₁₂H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 69.25; Н 9.61; N 13.29.

1-Изопропил-5-метил-9-оксо-3,7-диацетилдизабицикло/3.3.1/нонан (7). К раствору 4.18 г (20 ммоль) 5-изопропил-7-метил-6-оксо-1,3-дизаадамантана (**1**) в смеси 100 мл бензола, 30 мл воды и 4.25 г (50 ммоль) NaHCO₃ перемешиванием при комнатной температуре по каплям добавляют 3.5 г (44 ммоль) ацетилхлорида. После добавления всего ацетилхлорида реакционную смесь перемешивают еще 1 ч. Затем бензольный слой отделяют, промывают водой, сушат над MgSO₄ и отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из ацетона. Выход 4.20 г (75%), R_f 0.64 (А), т.пл. 140-141°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1680 (N-C=O); 1718 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.80 с (3H, CH₃); 0.90 д (6H, J = 7.70, 2×CH₃); 2.05 с (6H, 2×COCH₃); 2.12 с (1H, СН-изопр.); 2.71 дд (2H, J = 13.5, NCH₂); 3.29 дд (2H, J = 13.2, 2×NCH₂); 4.05 дд (2H, J = 13.2, NCH₂); 4.90 дд (2H, J = 13.5, NCH₂). Найдено, %: С 64.70; Н 8.45; N 10.25. С₁₅H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 64.51; Н 8.24; N 10.03.

1-Изопропил-5-метил-9-оксо-3,7-дизабицикло/3.3.1/нонан (1). Смесь 2.79 г (10 ммоль) диацетила **7** и 50 мл 4N HCl кипятят 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают малым количеством ледяной воды. Полученный дихлоргидрат растворяют при медленном нагревании в 100 мл воды и нейтрализуют NaOH. После охлаждения маслообразное вещество экстрагируют гексаном. Выход 1.4 г (71.4%), R_f 0.55 (Б), т.пл. 61-62°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O); 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.82 с (3H, CH₃); 0.90 д (6H, J = 7.70, 2×CH₃); 2.00 сп (1H, J = 6.9); 2.70 уш.д (2H, J = 12.2); 2.77 уш.д (4H, J = 12.2, 2×NCH₂); 3.28 уш.д (4H, J = 12.2, 2×NCH₂). Найдено, %: С 67.34; Н 10.20; N 14.28. С₁₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 67.58; Н 10.40; N 14.11.

5,7-Дизопропил-6-оксо-1,3-дизаадамантан (6) получен аналогично соединению **5** из 75.26 г (0.53 моля) диизобутилкетона, 50 г (0.35 моля) уротропина, 80 мл (1.33 моля) уксусной кислоты и 180 мл *n*-бутанола. Выход 60 г (70.6 %), R_f 0.64 (А), т.пл. 48-50°C, т.кип. 182°C/1 мм. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.81 д (6H, J = 7.0, 2×CH₃-изопр.); 0.82 д (6H, J = 7.0, 2×CH₃-изопр.); 1.67 сп (2H, J = 7.0, СН-изопр); 2.62 дд (2H, J = 12.3, 3.1, NCH₂); 2.75 дд (2H, J = 12.2, 1.6, NCH₂); 2.84 дд (2H, J = 12.2, 1.9, NCH₂); 2.94 дд (2H, J = 12.4, 3.1, NCH₂); 3.64 квн (2H, J = 1.1, NCH₂N). Найдено, %: С 70.71; Н 10.20; N 11.52. С₁₄H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 70.58; Н 10.08; N 11.70.

1,5-Дизопропил-9-оксо-3,7-диацетилдизабицикло/3.3.1/нонан (8) получен аналогично **7** из 4.76 г (20 ммоль) 5,7-дизопропил-6-оксо-1,3-дизаадамантана **6** в 100мл бензола и 30мл воды, 4.35 г (50 ммоль) NaHCO₃ и 3.5 г (44 ммоль) ацетилхлорида. Выход 4.8 г (78 %), R_f 0.61 (А), т.пл. 135-136°C (бензол). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1680 (N-C=O); 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.98 д (12H, J = 6.9, 4×CH₃); 2.05 сп (6H, 2×COCH₃);

2.14 с (2H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.71 дд (2H, $J = 13.5, 2.7$, NCH₂); 3.29 уш.д (2H, $J = 13.2$, NCH₂); 4.05 уш.д (2H, $J = 13.2$, NCH₂); 4.98 дд (2H, $J = 13.5, 2.7$, NCH₂). Найдено, %: С 66.45; Н 9.21; N 9.28. С₁₇H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: С 66.23; Н 9.09; N 9.09.

1,5-Диизопропил-9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (2) получен аналогично **1** из 3.02 г (10 ммоль) диацетила **8** и 60 мл 4N HCl при кипячении 7 ч. Выход 1.56 г (69.6%), R_f 0.48 (Б), т.пл. 65-66°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1718 (C=O); 3315 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.82 д (12H, $J = 6.9$, 4×CH₃); 2.00 сп (2H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.70 ш.с (2H, NH); 2.77 уш.д (4H, $J = 12.2$, 2×NCH₂); 3.28 уш.д (4H, $J = 12.2$, 2×NCH₂). Найдено, %: С 69.80; Н 10.88; N 12.35. С₁₃H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 69.64; Н 10.71; N 12.50.

9-Гидрокси-1-изопропил-5-метил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (3). Выход 1.7 г (75%), R_f 0.40 (Б), т.пл. 82-83°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3410 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.81 с (3H, CH₃); 0.90 д (6H, $J = 7.0$, 2×CH₃-изопр); 1.85 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 2.71 ш.с (2H, 2×NH); 2.78 уш.д (4H, $J = 12.2$, 2×NCH₂); 3.30 уш.д (4H, $J = 13.2$, 2×NCH₂); 3.70 дт (1H, $J = 6.0, 1.6$, OCH); 4.25 д (1H, $J = 6.0$, ОН). Найдено, %: С 67.00; Н 10.65; N 14.21. С₁₁H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 67.14; Н 10.82; N 12.35.

9-Гидрокси-1,5-диизопропил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонан (4). Выход 1.5 г (67%), R_f 0.38 (Б), т.пл. 95-96°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3410 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.81 д (12H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 2.0 сп (2H, $J = 6.9$, 2×СН-изопр); 2.70 ш.с (2H, 2×NH); 2.76 уш.д (4H, $J = 12.2$, 2×NCH₂); 3.26 уш.д (4H, $J = 12.2$, 2×NCH₂); 3.72 дт (1H, $J = 6.0, 1.6$, OCH); 4.20 д (1H, $J = 6.0$, ОН). Найдено, %: С 69.80; Н 10.0; N 12.35. С₁₃H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 69.64; Н 9.82; N 12.5.

Общая методика получения диазаадамантов (9-31). К спиртовому раствору 5 ммоль соответствующего 5-изопропил-1-метил-9-оксо-, 1,5-диизопропил-9-оксо- и 1,5-диизопропил-9-гидрокси-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонана (**1,2,4**) прибавляют 5 ммоль соответствующего альдегида или кетона. Реакционную смесь кипятят 5-8 ч до окончания реакции. Контроль проводят по ТСХ. Затем смесь охлаждают, при наличии осадка фильтруют, промывают холодным этанолом, водой, сушат и перекристаллизовывают. В отсутствие осадка спирт отгоняют, остаток промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(4'-гидроксифенил)-1,3-диазаадамантан (9). Выход 1.2 г (79.9%), R_f 0.42 (А), т.пл. 201-202°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1620 (аром); 1714 (C=O); 3230 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.78 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃); 0.84 с (3H, CH₃); 1.62 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр.); 2.76 д (2H, $J = 12.8$, NCH₂); 3.1 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH₂); 3.28 дд (4H, $J = 12.8, 12.9$, 2×NCH₂); 4.96 с (1H, NCHN); 6.7 д (2H, $J = 6.9$, Н-аром); 7.30 д (2H, $J = 6.8$, Н-аром); 8.76 с (1H, ОН). Найдено, %: С 72.21; Н 8.19; N 9.20. С₁₈H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 72.01; Н 8.02; N 9.33.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(3',4'-дигидроксифенил)-1,3-диазаадамантан (10). Выход 1.2 г (75.9%), R_f 0.52 (A), т.пл. 212-213 °С (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 3230 (ОН); 3360 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.76 д (6H, $J = 7.1$, $2 \times CH_3$); 0.85 уш.с (3H, CH_3); 1.66 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.78 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.1 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.42 дд (4H, $J = 5.9, 6.1$, $2 \times NCH_2$); 4.99 с (1H, $NCHN$); 6.71 д (2H, $J = 6.9$, Н-аром); 6.80 д (1H, $J = 6.9$, Н-аром); 8.26 д (2H, $J = 12.8$, $2 \times OH$). Найдено, %: С 68.55; Н 7.73; N 8.68. $C_{18}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: С 68.35; Н 7.59; N 8.86.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(2'-гидрокси-3'-метоксифенил)-1,3-диазаадамантан (11). Выход 1.3 г (78.8%), R_f 0.61 (A), т.пл. 115-116°С (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1588 (аром); 1701 (C=O); 3540 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.68-0.81 м (6H, $2 \times CH_3$); 0.88-0.98 м (3H, CH_3); 1.7 сп (0.5H, СН); 2.0 с (0.5H, СН); 3.2-3.68 м (8H, $4 \times NCH_2$); 3.82 с (3H, OCH_3); 5.3 с (1H, $NCHN$); 6.61-6.8 м (2H, Н-аром); 6.88 д (1H, $J = 12.8$, Н-аром); 10.90 с (1H, ОН). Найдено, %: С 69.21; Н 8.01; N 8.30. $C_{19}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 69.09; Н 7.87; N 8.48.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(3'-метокси-4'-гидроксифенил)-1,3-диазаадамантан (12). Выход 1.2 г (72.7%), R_f 0.63 (A), т.пл. 120-122°С (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (аром); 1710 (C=O); 3543 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.78 д (6H, $J = 6.9$, $2 \times CH_3$ -изопр.); 0.85 с (3H, CH_3); 1.65 сп (1H, $J = 6.9$, СН); 2.8 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.1 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.4 дд (4H, $J = 12.8, 12.9$, NCH_2); 3.8с (3H, OCH_3); 4.98 с (1H, $NCHN$); 6.75 д (1H, $J = 6.9$, Н-аром); 6.98 д (2H, $J = 7.1$, Н-аром); 7.05 с (1H, Н-аром); 8.25 с (ОН). Найдено, %: С 69.20; Н 8.05; N 8.32. $C_{19}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 69.09; Н 7.87; N 8.48.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(4'-аминофенил)-1,3-диазаадамантан (13). Выход 1.1 г (73.3%), R_f 0.41 (A), т.пл. 194-195°С (гексан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (аром); 1692 (C=O); 3406 (NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.79 д (6H, $J = 7.0$, $2 \times CH_3$ -изопр); 0.85 с (3H, CH_3); 1.65 сп (1H, СН-изопр); 2.75 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.10 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.28-3.42 м (4H, $2 \times NCH_2$); 4.55 с (2H, NH_2); 4.95 с (1H, $NCHN$); 6.58 д (2H, $J = 10.8$, Н-аром); 7.2 д (2H, $J = 10.9$, Н-аром). Найдено, %: С 72.45; Н 8.50; N 10.20. $C_{18}H_{25}N_3O$. Вычислено, %: С 72.24; Н 8.36; N 10.04.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(3'-пиридил)-1,3-диазаадамантан (14). Выход 1.1 г (76.9%), R_f 0.35 (A), т.пл. 250-251°С (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1704 (C=O); 3170 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\zeta$: 0.78 д (6H, $J = 6.9$, $2 \times CH_3$ -изопр); 0.86 с (3H, CH_3); 1.62 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.84 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.18 дд (4H, $J = 13.0, 3.2, 1.6$, $2 \times CH_2$); 3.42 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 5.15 уш.с (1H, $NCHN$); 7.28-7.30 (1H); 7.81 уш.д (1H, $J = 8.0$, Н-аром); 8.45 д (1H, $J = 6.9$); 8.75 с (1H, Н-аром). Найдено, %: С 71.49; Н 8.20; N 14.58. $C_{17}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 71.57; Н 8.07; N 14.73.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-(1'-карбоксиэтил-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (15). Выход 1.5 г (75.7%), R_f 0.45 (А), т.пл. 225-226°C (гексан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1552 (индол); 1613 (аром); 1705 (C=O); 3146 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.61 д (1H, $J = 6.9$); 0.78 д (6H, $J = 12.8$, $2 \times CH_3$ -изопр); 0.86 д (3H, $J = 12.8$, CH_3); 1.61 с (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 1.85 ш.с (1H, COOH); 2.80 д (4H, $J = 12.8$, $2 \times NCH_2$); 3.18 д (2H, $J = 6.9$, CH_2); 3.41-3.61 м (4H, $2 \times NCH_2$); 4.4 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 5.25 с (1H, $NCHN$); 6.90-6.98 м (1H, H-аром); 7.06-7.2 м (2H, H-аром); 7.3 д (1H, $J = 6.9$, H-аром); 7.85 д (1H, $J = 6.9$, H-индол). Найдено, %: С 70.01; Н 7.50; N 10.45. $C_{23}H_{29}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.87; Н 7.34; N 10.63.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-спиро-(2'-оксо-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (16). Выход 1.2 г (73.6%), R_f 0.38 (А), т.пл. 260-261°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1593 (индол); 1617 (аром); 1674 (C=O); 1719 (C=O); 3313 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.81 с (3H, CH_3); 0.96 д (6H, $J = 7.0$, $2 \times CH_3$ -изопр); 2.0 сп (1H, $J = 7.2$, СН-изопр); 2.62-2.90 м (4H, $2 \times NCH_2$); 4.16 дд (2H, $J = 14.1$, 3.1, NCH_2); 4.79 дд (2H, $J = 13.7$, 3.1, NCH_2); 6.8-7.0 м (2H, H-аром); 7.19-7.21 м (1H, H-аром); 7.65-7.78 м (1H, H-аром); 10.66 уш.д (1H, $J = 12.8$, NH). Найдено, %: С 70.30; Н 7.25; N 12.80. $C_{19}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70.15; Н 7.07; N 12.92.

5-Изопропил-7-метил-6-оксо-2-спиро-(2'-оксо-5'-Br-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (17). Выход 1.3 г (75%), R_f 0.35 (А), т.пл. 273-275°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1675 (C=O); 1710 (C=O); 3300 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.85 с (3H, CH_3); 0.98 д (6H, $J = 7.2$, $2 \times CH_3$ -изопр); 2.05 сп (1H, СН-изопр); 2.81-2.95 м (4H, $2 \times NCH_2$); 4.21 дд (2H, $J = 13.8$, 3.1, NCH_2); 4.80 дд (2H, $J = 12.8$, 5.9, NCH_2); 6.90-7.01 м (2H, H-аром); 7.65-7.8 м (1H, H-аром); 10.62 уш.д (1H, $J = 12.8$, NH). Найдено, %: С 56.50; Н 5.60; N 10.20. $C_{19}H_{22}N_3O_2Br$. Вычислено, %: С 56.29; Н 5.43; N 10.37.

5,7-Диизопропил-6-оксо-2-(2'-пиридил)-1,3-диазаадамантан (18). Выход 1.27 г (76%), R_f 0.38 (А), т.пл. 195-196°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O); 3175 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.75 д (6H, $J = 7.0$, $2 \times CH_3$ -изопр); 0.98 д (6H, $J = 6.9$, $2 \times CH_3$ -изопр); 1.68 с (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 1.98 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.79 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.20 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.40 уш.д (2H, $J = 12.7$, NCH_2); 3.58 уш.д (2H, $J = 12.7$, NCH_2); 5.05 сп (1H, $NCHN$); 7.21 дд (1H, $J = 7.0$, 1.0, H-аром); 7.64 д (1H, $J = 7.0$, H-аром); 7.7 дд (1H, $J = 7.0$, 8.1, H-аром); 8.6 д (1H, $J = 5.6$, H-аром). Найдено, %: С 72.98; Н 8.42; N 13.25. $C_{19}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: С 72.84; Н 8.26; N 13.41.

5,7-Диизопропил-6-оксо-2-(4'-оксифенил)-1,3-диазаадамантан (19). Выход 1.5 г (67.3%), R_f 0.56 (А), т.пл. 189-190°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1613 (аром); 1715 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.74 д (6H, $J = 6.9$, $2 \times CH_3$ -изопр); 0.96 д (6H, $J = 6.9$, $2 \times CH_3$ -изопр); 1.68 сп (1H, $J = 6.8$, СН-изопр); 2.0 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.76 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2);

3.26 дд (4H, $J = 12.8, 12.9, 2 \times \text{NCH}_2$); 3.54 д (2H, $J = 12.9, \text{NCH}_2$); 5.0 с (1H, NCHN); 5.06 с (2H, O-CH₂); 6.9 д (2H, $J = 8.1, \text{H-аром}$); 7.25-7.5 м (7H, H-аром). Найдено, %: С 54.70; Н 8.26; N 6.45. C₂₇H₃₄N₂O₂. Вычислено, %: С 54.54; Н 8.15; N 6.69.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-(3'-метокси-4'-этоксифенил)-1,3-диазаадамантан (20). Выход 1.5 г (77.7%), R_f 0.61 (А), т.пл. 125-126°C (гексан). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1603 (аром); 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 0.76 д (6H, $J = 7.0, 2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 0.91 д (6H, $J = 7.0, 2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 1.45 т (3H, $J = 7.4, \text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.68 сп (1H, $J = 6.8, \text{CH-изопр}$); 2.0 сп (1H, $J = 6.9, \text{CH-изопр}$); 2.78 д (2H, $J = 12.8, \text{NCH}_2$); 3.2 д (2H, $J = 12.8, \text{NCH}_2$); 3.3 д (2H, $J = 12.7, \text{NCH}_2$); 3.5 уш.д (2H, $J = 12.8, \text{NCH}_2$); 3.80 с (3H, OCH₃); 4.25 дд (2H, $J = 12.4, 1.9, \text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.98 с (1H, NCHN); 6.8 д (1H, $J = 10.8, \text{H-аром}$); 7.05 д (2H, $J = 12.8, \text{H-аром}$). Найдено, %: С 71.70; Н 8.95; N 7.10. C₂₃H₃₄N₂O₃. Вычислено, %: С 71.50; Н 8.80; N 7.25.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2,2-диметил-2-гидроксиметил-1,3-диазаадамантан (21). Выход 1.2 г (77.9%), R_f 0.56 (А), т.пл. 120-121°C (гексан). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1714 (C=O); 2600 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 0.86 д (12H, $J = 6.9, 4 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 1.08с (6H, $2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 1.9 сп (2H, $J = 6.9, \text{CH-изопр}$); 2.76 д (2H, $J = 12.8, \text{NCH}_2$); 3.00 д (2H, $J = 12.7, \text{NCH}_2$); 3.21 с (2H, NCH₂); 3.48 д (2H, $J = 12.9, \text{NCH}_2$); 3.64 д (2H, $J = 12.9, \text{NCH}_2$); 3.66 с (1H, ОН); 4.98 уш.с (1H, NCHN). Найдено, %: С 70.30; Н 10.52; N 9.20. C₁₈H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 70.12; Н 10.38; N 9.09.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-карбоксо-2-метил-1,3-диазаадамантан (22). Выход 1.2 г (82.2%), R_f 0.31 (А), т.пл. > 300°C (ДМФА). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1670 (C=O); 1714 (C=O); 2600 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 0.84 д (6H, $J = 7.0, 2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 0.91 д (6H, $J = 7.0, 4 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 1.63 с (3H, CH₃); 1.85 сп (1H, $J = 7.0, \text{CH-изопр}$); 1.90 сп (1H, $J = 7.0, \text{CH-изопр}$); 2.84 уш.д (2H, $J = 13.8, \text{NCH}_2$); 2.90 уш.д (2H, $J = 13.6, \text{NCH}_2$); 3.51-3.70 м (4H, NCH₂); 4.25 ш.с (COOH). Найдено, %: С 65.50; Н 9.00; N 9.36. C₁₆H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 65.30; Н 8.84; N 9.52.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-(2'-оксинафтил)-1,3-диазаадамантан (23). Выход 1.1 г (79.1%), R_f 0.71 (А), т.пл. 178-179°C (этанол). ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1622 (аром); 1710 (C=O); 3340 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 0.75 д (6H, $J = 7.0, 2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 0.98 д (6H, $J = 7.0, 2 \times \text{CH}_3\text{-изопр}$); 1.74 сп (1H, $J = 7.0, \text{CH-изопр}$); 2.06 сп (1H, $J = 7.0, \text{CH-изопр}$); 2.99 уш.д (2H, $J = 13.2, \text{NCH}_2$); 3.30 уш.д (2H, $J = 13.2, \text{NCH}_2$); 3.33 уш.д (2H, $J = 13.2, \text{NCH}_2$); 3.81 уш.д (2H, $J = 13.2, \text{NCH}_2$); 5.76 с (1H, NCHN); 6.95 д (1H, $J = 8.8, \text{H-аром}$); 7.18 ддд (1H, $J = 8.0, 6.8, 1.2, \text{H-аром}$); 7.26 ддд (1H, $J = 8.8, 6.8, 1.7, \text{H-аром}$); 7.64 д (1H, $J = 8.8, \text{H-аром}$); 7.65 дд (1H, $J = 8.0, 1.7, \text{H-аром}$); 9.10 уш.д (1H, $J = 8.7, \text{H-аром}$); 12.63 с (1H, ОН). Найдено, %: С 76.31; Н 8.08; N 7.25. C₂₄H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 76.19; Н 7.93; N 7.40.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-(3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (24). Выход 1.3 г (74.3%), R_f 0.41 (А), т.пл. 190-192°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1714 (C=O); 3560 (NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.74 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 0.96 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 1.68 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.00 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.79 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.21 уш.д (2H, $J = 12.7$, NCH₂); 3.56-3.66 м (4H, 2×NCH₂); 5.29 уш.с (1H, NCHN); 6.89 ддд (1H, $J = 8.1, 7.0, 1.0$, Н-аром); 7.01 ддд (1H, $J = 8.1, 7.0, 1.0$, Н-аром); 7.17 уш.д (1H, =CH-N); 7.32 уш.д (1H, $J = 8.1$, Н-аром); 7.84 уш.д (1H, $J = 8.1$, Н-аром); 10.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C δ , м.д.: 16.25, 16.62 (CH₃), 28.40, 27.80 (CH), 49.51, 49.73(C*), 55.02, 62.02 (NCH₂), 76.79 (NCHN), 110.84, 118.09, 120.38, 120.51 (=CH), 123.31 (NCH=), 209.83 (CO). Найдено, %: С 75.40; Н 8.37; N 11.79. C₂₂H₂₉N₃O. Вычислено, %: С 75.21; Н 8.26; N 11.96.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-(1'-этил-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (25). Выход 1.4 г (76.5%), R_f 0.46 (А), т.пл. 129-130°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1681 (C=O); 3350 (NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.76 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 0.98 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 1.42 д (3H, $J = 5.9$, CH₂CH₃инд.); 1.65 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.0 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.80 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.20 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH₂); 3.58 дд (4H, $J = 12.8, 12.9$, 2×NCH₂); 4.20 дд (2H, $J = 12.4, 12.8$, CH₂CH₃); 5.26 с (1H, NCHN); 6.9 ддд (1H, $J = 7.0, 8.1, 1.0$, Н-аром); 7.1 дд (1H, $J = 7.0, 8.1$, Н-аром); 7.18 с (1H, Н-аром); 7.30 д (1H, $J = 5.9$, Н-аром); 7.88 д (1H, $J = 8.1$, Н-индол). Спектр ЯМР ¹³C δ , м.д.: 15.00; 16.20; 16.60; 27.78; 28.44; 49.49; 49.65; 55.04; 61.98; 76.69; 108.53; 111.53; 118.38; 120.68; 121.05; 125.73; 126.20; 135.76; 209.63. Найдено, %: С 79.08; Н 9.20; N 11.36. C₂₄H₃₃N₃O. Вычислено, %: С 78.90; Н 9.04; N 11.30.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-(1'-этил-2'-метил-3'-индолил)-1,3-диазаадамантан (26). Выход 1.4 г (74%), R_f 0.49 (А), т.пл. 194-195°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1681 (C=O); 3550 (NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.75 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 0.96 д (6H, $J = 6.9$, 2×CH₃-изопр); 1.35 д (3H, $J = 5.8$, CH₃инд.); 1.62 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.0 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.6 с (3H, CH₃инд.); 2.82 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.21 уш.д (2H, $J = 12.7$, NCH₂); 3.42 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH₂); 3.61 уш.д (2H, $J = 12.7$, NCH₂); 4.16 дд (2H, $J = 12.4, 12.7$, CH₂CH₃); 5.30 с (1H, NCHN); 6.85 ддд (1H, $J = 7.0, 8.1, 1.0$, Н-аром); 7.0 ддд (1H, $J = 8.1, 7.0, 1.0$, Н-аром); 7.21 уш.д (1H, $J = 8.1$, Н-аром); 7.96 д (1H, $J = 8.1$, Н-аром). Найдено, %: С 76.51; Н 9.08; N 10.52. C₂₅H₃₅N₃O. Вычислено, %: С 76.33; Н 8.90; N 10.68.

5,7-Дизопропил-6-оксо-2-спиро-(2'-оксо-3'-индолин)-1,3-диазаадамантан (27). Выход 1.2 г (73.6%), R_f 0.36 (А), т.пл. 250-252°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1680 (C=O); 1716 (C=O); 3320 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.96 д (6H, $J = 7.0$, 2×CH₃-изопр); 1.05 д (6H, $J = 7.0$, 2×CH₃-изопр); 2.00 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 2.05 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр);

2.62 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH₂); 2.85 уш.д (2H, $J = 14.1$, NCH₂); 4.16 дд (2H, $J = 14.1$, 3.1, NCH₂); 4.79 дд (2H, $J = 13.7$, 3.1, NCH₂); 6.90-6.98 м (2H, H-аром); 7.26 уш.дд (1H, $J = 8.0$, 7.2, H-аром); 7.75 уш.д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 10.69 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, м.д.: 16.56; 16.68; 27.85; 28.62; 48.55; 48.91; 53.55; 55.75; 77.39; 110.12; 120.00; 127.57; 127.63; 128.86; 141.90; 171.87; 209.10. Найдено, %: С 71.52; Н 7.81; N 11.73. C₂₁H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 71.38; Н 7.64; N 11.89.

5,7-Диизопропил-6-оксо-2-спиро-(2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-1,3-диазаадамантан (28). Выход 1.6 г (74.1%), R_f 0.37 (А), т.пл. 270-271°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (аром); 1670 (C=O); 1718 (C=O); 3320 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $G\zeta$: 0.86 д (6H, $J = 7.1$, 2×CH₃-изопр); 0.98 д (6H, $J = 7.0$, 2×CH₃-изопр); 2.06 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 2.1 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 2.66 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH₂); 2.88 уш.д (2H, $J = 13.7$, NCH₂); 4.18 дд (2H, $J = 14.1$, 3.1, NCH₂); 4.80 дд (2H, $J = 13.8$, 3.1, NCH₂); 6.92-7.00 м (2H, H-аром); 7.28 уш.дд (1H, $J = 8.0$, 7.2, H-аром); 10.71 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 58.58; Н 6.20; N 9.60. C₂₁H₂₆N₃O₂Br. Вычислено, %: С 58.38; Н 6.05; N 9.72.

6-Гидрокси-5,7-диизопропил-2-(4'-пиридил)-1,3-диазаадамантан (29). Выход 1.2 г (75.9%), R_f 0.40 (А), т.пл. 201-202°C (гексан). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1620 (аром); 1710 (C=O); 3170 (C=N); 3410 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $G\zeta$: 0.58 д (3H, $J = 7.0$, CH₃-изопр); 0.78 д (3H, $J = 6.9$, CH₃-изопр); 0.85 дд (6H, $J = 6.9$, 7.0, 2×CH₃-изопр); 1.51 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 1.78 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 3.00-3.29 м (8H, 4×NCH₂); 3.78 д (1H, $J = 7.1$, СНОН); 4.28 д (1H, $J = 5.9$, ОН); 4.68 уш.с (1H, NCHN); 7.42 д (2H, $J = 5.6$, H-аром); 8.42 д (2H, $J = 5.9$, H-аром). Найдено, %: С 72.52; Н 9.35; N 13.20. C₁₉H₂₉N₂O. Вычислено, %: С 72.38; Н 9.20; N 13.33.

6-Гидрокси-5,7-диизопропил-2-(5'-метил-2'-фурфурил)-1,3-диазаадамантан (30). Выход 1.1 г (69%), R_f 0.58 (А), т.пл. 152-153°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1565 (C=C); 3165-3125 (фурил); 3415 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $G\zeta$: 0.62-0.88 м (12H, 4×CH₃-изопр); 1.68 сп (1H, $J = 6.8$, СН-изопр); 1.75 сп (1H, $J = 6.9$, СН-изопр); 2.28 уш.с (3H, CH₃); 2.85-3.2 м (8H, 4×NCH₂); 3.76 д (1H, $J = 6.8$, ОНСН); 4.22 д (1H, $J = 6.0$, ОН); 4.61 уш.с (1H, NCHN); 5.86 уш.с (1H, =CH); 6.2 уш.с (1H, =CH). Найдено, %: С 71.90; Н 9.60; N 8.63. C₁₉H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 71.70; Н 9.43; N 8.80.

6-Гидрокси-5,7-диизопропил-2-(3'-метокси-4'-гидроксифенил)-1,3-диазаадамантан (31). Выход 1.2 г (74.1%), R_f 0.41 (А), т.пл. 144-145°C (этанол). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1607 (аром); 3333-3504 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., $G\zeta$: 0.57 д (3H, $J = 7.0$, CH₃-изопр); 0.76 д (3H, $J = 7.0$, CH₃-изопр); 0.87 д (3H, $J = 7.0$, CH₃-изопр); 0.89 д (3H, $J = 7.0$, CH₃-изопр); 1.50 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 1.76 сп (1H, $J = 7.0$, СН-изопр); 2.36 дд (1H, $J = 13.2$, 2.2, NCH₂); 2.72 дд (1H, $J = 12.9$, 2.0, NCH₂); 2.81-3.01 м (4H, CH₂); 3.09 дд (1H, $J = 13.2$, 1.5, NCH₂); 3.25 дд (1H, $J = 12.8$, 2.7, NCH₂); 3.76 уш.д

(1H, $J = 5.9$, OCH); 3.81 c (3H, OCH₃); 4.16 Δ (1H, $J = 5.9$, OH); 4.61 уш.Δ (1H, NCHN); 6.67 Δ (1H, $J = 8.2$, H-аром); 6.89 ΔΔ (1H, $J = 8.2$, 1.8, H-аром); 7.00 Δ (1H, $J = 1.8$, H-аром); 8.06 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, м.Δ.: 15.25; 15.48; 15.77; 16.03; 28.09; 28.67; 33.01; 33.23; 47.25; 49.11; 55.19; 56.39; 57.27; 71.58; 78.65; 110.37; 114.70; 119.14; 129.99; 144.75; 146.98. Найдено, %: C 77.92; H 9.72; N 8.53. C₂₁H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 77.77; H 9.87; N 8.64.

2-ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ-5,7-ԴԻԻԶՈՊՐՈՊԻԼ- ԵՎ 7-ԻԶՈՊՐՈՊԻԼ-5-ՄԵԹԻԼ-1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԵԶՐ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Բ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱՍՏՅԱՆ,
Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ**

Առաջին անգամ սինթեզվել են 9-օքսո-, 9-Հիդրօքսի-7-իզոպրոպիլ-5-մեթիլ- և 9-օքսո-, 9-Հիդրօքսի-5,7-դիիզոպրոպիլ-դիազաբիցիկլո[3.3.1]նոնաններ, որոնց կոնդենսացիան տարբեր ալդեհիդների և կետոնների հետ բերել է 2-տեղակալված դիազաադամանտանների: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակաօքսիդանտային հատկությունները, որի արդյունքում պարզվել է, որ կախված դիազաադամանտանների 5 և 7 դիրքերի տեղակալիչների և միացվող ալդեհիդների ու կետոնների կառուցվածքից, նրանք ցուցաբերում են միջին և ցածր ակտիվություն: Միջինից բարձր ակտիվություն է ցուցաբերում 2-(3',4'-դիօքսիֆենիլ)-5-իզոպրոպիլ-7-մեթիլ-6-օքսո-1,3-դիազաադամանտանը:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 2-SUBSTITUTED 5,7-DIISOPROPYL- AND 5-ISOPROPYL-1-METHYL-1,3-DIAZAADAMANTANES

**A. D. HARUTYUNYAN, K. A. GEVORKYAN, M. V. GALSTYAN,
J. M. BUNIATYAN, R. E. MURADYAN and S. P. GASPARYAN**

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

For the first time 9-oxo-1-isopropyl-5-methyl- and 9-oxo-1,5-diisopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes were synthesized by several steps, reduction of keto groups of which with sodium borohydride yielded to 9-hydroxy-1-isopropyl-5-methyl- and 9-hydroxy-1,5-diisopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes. Further condensation of synthesized 9-oxo- and 9-hydroxyderivatives of corresponding 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes with various aromatic and heterocyclic aldehydes or ketones give a number of new 2-substituted 1,3-diazaadamantanes. Antioxidant activities of synthesized compounds were studied and it was established that they have moderate activity and only 2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-5-isopropyl-7-methyl-6-oxo-1,3-diazaadamantane demonstrate the most pronounced antioxidant effect in 10⁻³ M concentration.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Арутюнян Г.Л., Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2014, т.50, №10, с. 1420.
- [2] Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Арутюнян Г.Л., Данагулян Г.Г., Гаспарян С.П. // ХГС, 2017, т. 50, №2, с 192.
- [3] Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Саакян Г.С., Пароникян Р.В., Аракелян А.Г., Гаспарян С.П. // Хим ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с 507.
- [4] Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В., Назарян И.М., Джагацпаян И.А., Паносян Г.А. // Хим ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с. 246.
- [5] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 422.
- [6] Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., Наука, 1972, с. 38.
- [7] Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. // Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126.

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ (Е)-(β-АРОИЛ-
ВИНИЛ)ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ БРОМИДОВ
С 2,4-ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗИНОМ**

Յ. Գ. ՕՎԱԿԻՄՅԱՆ

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

Поступило 10 XI 2017

Установлено, что (Е)-(β-ароилвинил)трифенилфосфоний бромиды в кислой среде с 2,4-динитрофенилгидразином промежуточно образуют соответствующие гидразоны, которые подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации, приводя к 2-(2,4-динитрофенил)-3-трифенилфосфонийбромидо-5-(4-арил)-2,3-дигидро-1Н-пиразолам. Показано, что под действием триэтиламина те же четвертичные фосфониевые соли перегруппировываются в соответствующие фосфорильные соединения.

Библ. ссылок 6.

Четвертичные фосфониевые соли, в особенности их кетовинильные представители, представляющие большой интерес как с точки зрения их реакционной способности, так и синтетических возможностей, являются удобными субстратами для получения функционально замещенных производных этих солей, обладающих широким спектром биологической активности.

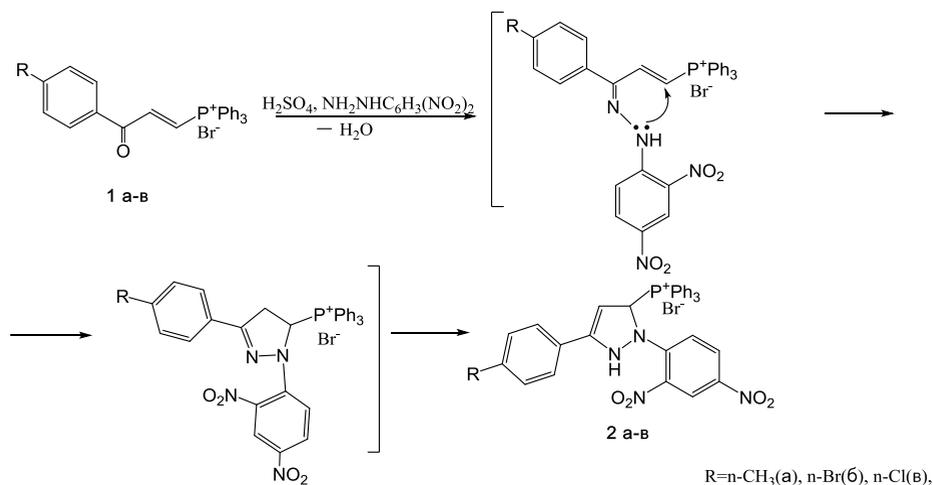
В ходе исследований β-ароилвинилтрифенилфосфоний бромидов с бинуклеофилами нами осуществлены также реакции с гидразинами. Вышеназванные соли содержат три химически активных центра — карбонильную, двойную углерод-углеродную связь и фосфониевую группировку. Как показали наши опыты, все три названных реакционных центра участвуют в определенных характерных реакциях, что и было нами использовано в ряде синтезов.

Данная работа является частью систематических исследований как в области синтеза новых гетероциклических систем, так и получения β -арилгидразоновинильных производных, содержащих фосфорные заместители. Введение гидразиновой группировки в состав четвертичных кетовинилфосфониевых солей, на наш взгляд, также могло привести к полезным субстратам для получения комбинированных молекул, обладающих ценными физиологическими свойствами.

Прежде чем перейти к нашим исследованиям, мы обратились к известным в литературе данным исследований Шевчука с сотр., посвященных получению N-фосфобетаинов действием оснований на 2,4-динитрофенилгидразоны β -фурил- и β -арилэтилфосфониевых солей [1-4].

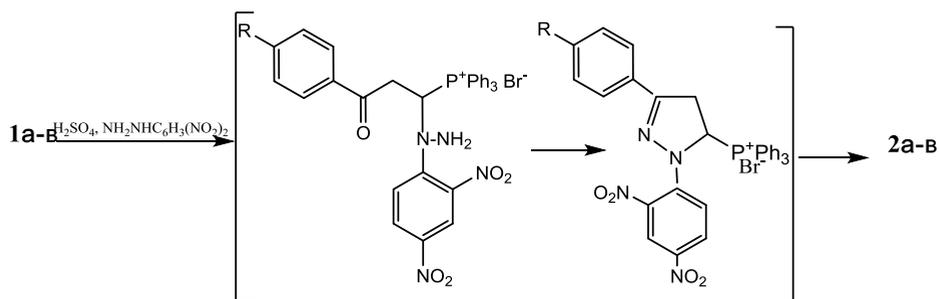
В представленной работе изучено взаимодействие 2,4-динитрофенилгидразина с β -арилвинилтрифенилфосфониевыми бромидами. На наш взгляд, наличие в фенилгидразиновой группировке сильных электроотрицательных заместителей могло бы способствовать гетероциклизации. И, действительно, опыты показали, что в кислой среде при простом кипячении реагентов в смеси ацетонитрил-вода образуются замещенные пиразолы с хорошими выходами.

Схема 1



Как видно из схемы, по всей вероятности, сначала происходит конденсация соединений **1a-b** с 2,4-динитрофенилгидразином по карбонильной группе, а затем – внутримолекулярное нуклеофильное присоединение второй аминогруппы по α -углеродному атому двойной связи по отношению к фосфониевому катиону, и реакция завершается, как свидетельствуют полученные данные, прототропной изомеризацией, приводящей к образованию производных пиразола **2a-b** (схема1). Однако не исключена возможность и альтернативного протекания реакции с первоначальной атакой нуклеофила по двойной связи (схема 2).

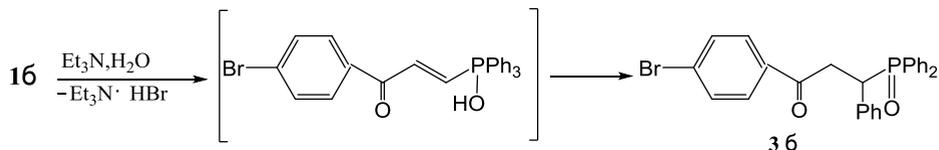
Схема 2



Продолжая исследования с целью расширения синтетической и практической значимости β -арилкетовинильной группы, мы попытались заменить трифенилфосфониевую группу на фосфорильную. Известно, что винилфосфониевые соли не образуют илидов при действии на них водной щелочью, а перегруппировываются с образованием соответствующих фосфиноксидов [5].

В продолжение названных исследований нами была осуществлена известная в литературе α -анионотропная фенильная миграция под действием водного раствора триэтиламина β -(4-бромфенилвинил)трифенилфосфоний бромида (**16**), приведшая к образованию [1-фенил-2-(4-бромбензоил)этил]дифенилфосфиноксида (**36**) (схема 3).

Схема 3



Экспериментальная часть

E- β -Ароилвинилтрифенилфосфоний бромиды **1a-v** синтезированы по методике [6].

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P синтезированных соединений сняты на приборе "Mercury-300" Varian с рабочей частотой 300.08, 75.46 и 121.75 МГц на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P , соответственно, при температуре 303 К. Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и сигнала ортофосфорной кислоты как внешнего стандарта для спектров ЯМР ^{31}P .

2-(2,4-Динитрофенил)-3-трифенилфосфонийбромидо-5-(4-арил)-2,3-дигидро-1H-пиразолы 2a-v (общая методика). К ацетонитрильному раствору 0.099 г (0.0005 моля) 2,4-динитрофенилгидразина прибавляли 0.05 мл (0.0005 моля) 95% конц. раствора H_2SO_4 , 0.0005 моля 1-(2-арил)-3-трифенилфосфониопроп-2-ен-1-он бромидов **1a-v** и кипятили в течение 30-

32 ч. Ацетонитрильный фильтрат переосаждали диэтиловым эфиром. После удаления растворителей оставшийся вязкий осадок растворяли в хлороформе, сушили над $MgSO_4$, переосаждали диэтиловым эфиром. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промыли эфиром и высушивали в вакууме.

2-(2,4-Динитрофенил)-3-трифенилфосфонийбромидо-5-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразол(2а). Выход 0.17 г (51.5%), т. пл. 200-202°C. Спектр ЯМР 1H ($\Delta MSO-d_6/CCl_4$, 1:3), δ , м.д., Γ ц: 2.47 (с, 3H, CH_3), 7.18 (с, 1H, =CH), 7.25 (уш.с, 1H, CH), 7.49-7.53 (м, 2H) и 7.54-7.58 (м, 2H, C_6H_4), 7.72-7.85 (м, 12H) и 7.91-7.98(м, 3H; PPh_3), 8.00 (д, 1H, 6-CH, C_6H_3 , $J=9.5$), 8.44 (дд, 1H, 5-CH, C_6H_3 , $J=9.5$, 2.6), 8.81 (д, 1H, 3-CH, C_6H_3 , $J=2.6$), 11.21(с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C^1$, δ_C , м.д., Γ ц: 21.1 (CH_3), 113.2 (д, P-CH, $J_{P,C}=87.4$), 116.7 (6-CH, C_6H_3), 117.9 (д, 3^*C_{ipso} , PPh_3 , $J_{P,C}=90.9$), 122.5 (3-CH, C_6H_3), 125.5, (2CH, C_6H_4), 128.2 (2^*CH , C_6H_4), 130.3 (д, 3^*C_{orto} , PPh_3 , $J_{P,C}=12.8$), 130.7 (2^*CH , C_6H_4), 131.3; 134.1 (д, 3^*C_{meta} , PPh_3 , $J_{P,C}=10.8$), 134.3, 135.2 (д, 3^*C_{para} , PPh_3 , $J_{P,C}=2.8$), 138.9, 140.6, 142.9, 151.9 (д, =CNH, $J_{P,C}=24.8$), 153.0 (д, =CH, $J_{P,C}=6.8$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P , 25.76 м.д.

¹При отнесении сигналов использованы методы двойного резонанса, DEPT, HMQC, NOESY.

2-(2,4-Динитрофенил)-3-трифенилфосфонийбромидо-5-(4-бромфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразол(2б). Выход 0.27 г (74%), т. пл. 209-210°C. Спектр ЯМР 1H ($\Delta MSO-d_6 / CCl_4$, 1:3), δ , м.д., Γ ц: 7.13-7.33 (м, 2H, =CH-CH), 7.57-7.62 (м, 2H, C_6H_4), 7.68-8.00 (м, 18H, Ar), 7.99 (д, 1H, 6-Н C_6H_3 , $J=9.5$), 8.44 (дд, 1H, 4-Н C_6H_3 , $J=9.4$, 2.6), 8.80 (д, 1H, 2-Н C_6H_3 , $J=2.6$), 11.08 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д. Γ ц: 113.5 (д, CH-P, $J_{P,C}=87.8$), 116.7 (6-CH, C_6H_3), 117.8 (д, 3^*C_{ipso} , PPh_3 , $J_{P,C}=91.1$), 122.5 (3-CH, C_6H_3), 124.6, 127.7, 130.1, 130.3 (5-CH, C_6H_3), 130.3 (д, 3^*C_{orto} , PPh_3 , $J_{P,C}=12.8$), 130.7 (2^*CH , C_6H_4), 133.2 (2^*CH , C_6H_4), 134.1 (д, 3^*C_{meta} , PPh_3 , $J_{P,C}=10.8$), 135.2 (д, 3^*C_{para} , PPh_3 , $J_{P,C}=2.9$), 139.1, 142.8, 150.8 (д, =CNH, $J_{P,C}=25.2$), 152.5 (д, =CH, $J_{P,C}=6.3$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P , 21.44 м.д.

2-(2,4-Динитрофенил)-3-трифенилфосфонийбромидо-5-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразол(2в). Выход 0.24 г (70.6%), т. пл. 220-222°C. Спектр ЯМР 1H (CD_2Cl_2), δ , м.д., Γ ц: 6.68 (дд, 1H, CH-P, $J_{P,H}=18.9$, $J_{H,H}=17.1$), 7.43 (дд, 1H, CH-P, $J_{P,H}=20.5$, $J_{H,H}=17.1$), 7.66-7.85 (м, 12H) и 7.92-7.98(м, 3H, PPh_3), 8.15 (д, 1H, $J=9.5$, 6-Н, C_6H_3), 8.42 (дд, 1H, 5-Н, C_6H_3 , $J=9.5$, 2.6), 9.05 (д, 1H, 3-Н, C_6H_3 , $J=2.6$), 11.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м.д. Γ ц: 112.7 (д, CH-P, $J_{P,C}=88.9$), 116.9 (6-CH, C_6H_3), 117.6 (д, 3^*C_{ipso} , PPh_3 , $J_{P,C}=91.4$), 121.9 (3-CH, C_6H_3), 126.9, 129.7 (5-Н, C_6H_3), 130.0 (д, 3^*C_{orto} , PPh_3 , $J_{P,C}=13.0$), 130.1 (2^*CH , C_6H_4), 130.1 (2^*CH , C_6H_4), 131.1, 133.8 (д, 3^*C_{meta} , PPh_3 , $J_{P,C}=10.7$), 134.9 (д, 3^*C_{para} , PPh_3 , $J_{P,C}=2.9$), 135.9, 131.1, 142.6, 150.1 (д, =CNH, $J_{P,C}=24.7$), 152.7 (д, =CH, $J_{P,C}=6.5$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_P , 21.30 м.д.

[1-Фенил-2-(4-бромбензоил)этил]дифенилфосфиноксид (36). К раствору 0.66 г (0.0012 моля) соединения **16** в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0.15 г триэтиламина и оставляли при комнатной температуре. На следующий день реакционную смесь вливали в воду, не растворившийся в воде осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, высушивали в вакууме. Для очистки кристаллизовали из ацетонитрила. Выход 0.33 г (56%), т. пл. выше 265°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ / ССl₄, 1:3), δ, м.д., Гц: 3.17 (ΔΔΔ, 1H, CH₂, J=17.7, 10.8, 2.7), 3.87 (ΔΔΔ, 1H, CH₂, J=17.7, 10.0, 5.4), 4.49 (ΔΔΔ, 1H, CH, J=10.0, 7.2 2.7), 6.99-7.11 (м, 3H), 7.22-7.36 (м, 5H), 7.47-7.62 (м, 7H), 7.71-7.76 (м, 2H), 7.95 (м, 2H). Спектр ЯМР ³¹P: δ_p, 37 м.д.

(E)-(β-ԱՐՈՒՎԻՆՆԻ)ՏՐԻՖԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄ ԲՐՈՄԻԴՆԵՐԻ ՆԵՏ 2,4-ԳԻՆՏՐՈՖԵՆԻԼՆԻԴՐԱԶԻՆԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Զ. Ն. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ

Հաստատվել է, որ թթվային միջավայրում (E)-(β-արոլիվինիլ)տրիֆենիլֆոսֆոնիում բրոմիդների և 2,4-գինտրոֆենիլհիդրազինի փոխազդեցությունից առաջացած միջանկյալ հիդրազոնները ենթարկվում են ներմոլեկուլյար ցիկլացման, բերելով 2-(2,4-գինտրոֆենիլ)-3-տրիֆենիլֆոսֆոնիումբրոմիդ-5-(4-արիլ)-2,3-դիհիդրո-1H-պիրազոլների առաջացման: Ցույց է տրվել, որ վերոհիշյալ չորրորդային ֆոսֆոնիումային աղերը արիլ-էթիլամինի ազդեցությամբ վերախմբավորվում են համապատասխան ֆոսֆորիլային միացությունների:

REACTIONS STUDY (E)-(β-AROYLVINYL)TRIPHENYLPHOSPHONIUM BROMIDES WITH 2,4-DINITROPHENYLHYDRAZINES

Z. H. NOVAKIMYAN

It was found that (E)-(β-aroylviny) triphenylphosphonium bromides in an acidic medium with 2,4-dinitrophenylhydrazine intermediate form the corresponding hydrazide which undergo intramolecular heterocyclization leading 2-(2,4-dinitrophenyl)-3-triphenylphosphoniumbromide-5-(4-aryl)-2,3-dihydro-1H-pyrazole. Shown that under the action of trimethylamine the same quaternary phosphonium salts are rearranged into the corresponding phosphoryl compounds.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Шевчук М.И., Братенко М.К., Чернюк И.Н., Мосейчук // ЖОХ, 1987, т. 57, вып. 5, с. 1059.
 [2] Шевчук М.И., Мегера И.В., Толочко А.Ф., Домбровский А.В. // ЖОХ, 1975, т. 45, вып. 9, с. 1934.
 [3] Шевчук М.И., Мегера И.В. // ЖОХ, 1976, т. 46, вып. 10, с. 2220.
 [4] Мегера И.В., Лебедев Л.Б., Шевчук М.И. // ЖОХ, 1981, т. 51, вып. 1, с. 54.
 [5] Zbiral E., Werner E. // Ann., 1967, Bd. 707, s. 130.
 [6] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с. 453.

ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 577.112.388.2:661.036.858:621.359.7

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ОБЕССОЛИВАНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРОЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ИОННОГО ОБМЕНА И ЭЛЕКТРОДИАЛИЗА

А. Е. АГАДЖАНЯН, Ж. Н. САРИБЕКЯН, Г. Ж. ОГАНЕСЯН,
К. И. ЕГИЯН и А. С. САГЯН

Научно-производственный центр "Армбиотехнология"
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
E-mail: aghajanyanarmen@yahoo.com

Поступило 10 X 2017

Исследован процесс обессоливания супернатанта и пермеата культуральной жидкости L-пролина ионообменным способом и электродиализом и проведен сравнительный экономический приближенный анализ этих процессов на основе лабораторных опытов. Определены оптимальные параметры ионообменного выделения пролина из супернатанта, рассчитано количество израсходованных химических веществ, а также обессоленной воды и объем обработанных сорбционных и регенерационных стоков при выделении пролина из 500 мл супернатанта.

Исследован процесс электродиализного обессоливания пермеата L-пролина в пятикамерном электродиализаторе. В режиме предельной плотности тока определено изменение содержания СВ, pH, электропроводности растворов в дилютантной и концентрационной камерах и напряжения цепи в процессе обессоливания пермеата в зависимости от времени.

Установлено, что с помощью электродиализного способа удается с минимальными потерями целевого продукта очистить пермеат от минеральных ионов (степень обессоливания 98.2%) и сопутствующих основных и кислых аминокислот. Удельный расход электроэнергии в процессе обессоливания пермеата составлял 0.425 А/ч/кг, а выход по току – 59.1%.

Приближенный расчет показал, что электродиализный метод обессоливания пермеата в 3 раза дешевле, чем ионообменный.

Рис. 5, табл. 2, библиографические ссылки 23.

L-Пролин находит широкое применение в пищевой и химической промышленности, медицине, сельском хозяйстве, и получают его в основном микробиологическим способом.

В биотехнологическом производстве биологически активных веществ особое место занимает стадия выделения целевого продукта из культуральных жидкостей (КЖ).

При микробиологическом получении хорошо растворимых аминокислот, к числу которых относится пролин, наиболее распространенным способом отделения аминокислот от сопутствующих примесей органического и неорганического характера супернатанта КЖ является сорбция целевого продукта на сульфокатионитах [1-3].

В патентной литературе в основном подробно описаны стадии очистки пролина из технических кристаллов, а стадия выделения из КЖ изложена поверхностно [4-6]. В литературе имеется много публикаций о механизме и кинетике сорбции аминокислот на ионообменных смолах [7-9]. Однако эти работы в основном проводились на растворах чистых аминокислот, а полученные сорбционные закономерности лишь частично воспроизводятся в технологических условиях.

Исследование сорбционного выделения смеси аминокислот из ферментационного раствора L-пролина описано в работах [3,10]. В них подробно рассмотрены равновесные, кинетические и динамические характеристики процесса сорбции пролина из супернатанта ферментационного раствора. В статических условиях изучено влияние величины рН внешнего раствора на емкость смолы КУ-2×8 в H^+ -форме по пролину и определено оптимальное значение рН раствора. Получены выходные кривые сорбции пролина из супернатанта в зависимости от формы нахождения смолы в ряду $H^+ - Na^+ - NH_4^+$. Показано, что в исследуемой системе форма нахождения смолы при рН внешнего раствора 1.1 мало влияет на емкость смолы по пролину. Сняты изотермы сорбции пролина из модельного раствора и супернатанта на сульфокатионите и рассчитаны коэффициенты распределения пролина и сопутствующих аминокислот.

В пищевой, химической и биотехнологической промышленности деминерализацию технологических растворов осуществляют различными способами. Типичными процессами являются обратный осмос, нанофильтрация, ионный обмен и электродиализ [11].

В литературе опубликован ряд работ, посвященных обессоливанию растворов аминокислот с использованием электродиализного метода.

Электродиализ является высокоэффективным и экологически чистым процессом, который можно использовать для обессоливания и предварительного концентрирования растворов, а также в реакциях ионного замещения и обмена.

В работе [12] изучен электродиализный метод обессоливания модельного раствора пролина в пяти- и шестикамерном электродиализаторах. Определены изменение напряжения в цепи и содержание сухих веществ (СВ) в растворе, а также кинетика диффундирования пролина

в концентрационную камеру в процессе электродиализа при различных величинах плотности тока.

Электромембранный метод обессоливания пермеата L-валина изучен в работе [13]. В режиме предельной плотности тока определено изменение содержания СВ, рН и электропроводности раствора, а также напряжения в цепи в процессе обессоливания пермеата в зависимости от времени. Исследования показали, что с помощью электродиализного способа удается с минимальными потерями L-валина (3.9%) очистить пермеат от минеральных ионов (степень обессоливания 98.5%) и сопутствующих основных и кислых аминокислот.

В работе [14] исследован процесс электродиализного обессоливания ферментационного раствора глутамина. Определена оптимальная плотность тока и рН раствора. Для эффективного опреснения ферментационного раствора глутамина были использованы различные комбинации анионо- и катионообменных мембран, и выбран набор удовлетворительной комбинации ионообменных мембран.

С помощью электродиализа проводят также извлечение аминокислот из белкового гидролизата [15], а также осуществляют селективное разделение аминокислот от пептидов.

Так как сорбционный метод очистки пролина от сопутствующих примесей является трудоемким процессом и на этой стадии образуется большое количество сорбционных и регенерационных стоков, расходуются большие объемы аммиачных растворов и приходится выпаривать огромное количество аммиачных элюатов, то целью настоящей работы являлось обессоливание пермеатов или супернатантов КЖ пролина как ионообменным способом, так и электродиализом и провести сравнительный экономический анализ обоих этих процессов.

Экспериментальная часть

Культуральную жидкость пролина получали культивированием штамма-продуцента L-пролина *Brevibacterium flavum* AP-112 (ВКПМ В-3258) в ферментационной среде составом, %: сахароза – 15; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 5.5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 1.0; KH_2PO_4 – 0.1; изолейцин – 150 *мкг/мл*; биотин – 500 *мкг/л*; тиамин-1000 *мкг/л*; Fe^{2+} -100 *мкг/л*; Mn^{2+} -100 *мкг/л*, в лабораторных ферментерах марки "Biostat S" (Broun, Германия) с рабочим объемом 7 л. Процесс ферментации проводили в течение 62-74 ч при температуре 30-32°C, рН 6.8-7.4 и скорости растворения кислорода 4.0-4.5 г O_2 /л/ч. [23].

Отделение биомассы и взвеси от КЖ безмельной ферментации осуществляли на центрифуге "Веркман" (Германия) при 8000 *об/мин* в течение 20 *мин*, после чего для удаления остатков биомассы, микровзвесей и коллоидов из отсепарированного раствора и улучшения коэффициен-

та прозрачности супернатант подвергали ультрафильтрации с использованием аппарата периодического действия с полыми волокнами AP-02 М (Россия). Рабочая смесь циркулировала по замкнутому контуру со скоростью 190-230 *мл/мин*. Полученный пермеат пролина подвергали обессоливанию методом электродиализа.

Солевой состав пермеата пролина был равен 0.45 *г-экв/л*, а концентрация аминокислот составляла, *г/л*: пролин — 72.4; лейцин — 0.31; валин — 1.73; аланин — 0.95; глицин — 0.27; глутаминовая кислота — 0.47; лизин — 0.34. Содержание сухих веществ в КЖ — 11.3%, pH 6.5.

Исследования по выделению смеси аминокислот из супернатанта на сильнокислотном сульфокатионите "КУ-2×8" в H⁺-форме в динамическом режиме проводили в лабораторных условиях, каждый раз используя по 2000 *см³* супернатанта пролина.

Сорбцию пролина проводили на колонке с сечением 23.74 *см²* и высотой слоя сульфокатионита 90 *см* с линейной скоростью потока супернатанта через колонку по направлению снизу вверх, равной 0.62 *см/мин*.

Скорость подачи жидкости регулировали перистальтическим насосом типа "Masterflex" (США).

Эксперименты по обессоливанию пермеата КЖ пролина проводили в изготовленном нами прямоточном циркуляционном пятикамерном электродиализаторе с межмембранным расстоянием 3 *мм*. Камеры аппарата были разделены катионообменной мембраной МК-40, изготовленной из сульфокатионита КУ-2×8, и анионообменными мембранами МА-40, состоящими из среднеосновного анионита ЭДЭ-10П (смолы российского производства).

В процессе обессоливания постоянство плотности тока поддерживали с помощью соответствующего регулятора.

В качестве электродов использовали полоски платинированного титанового листа. Рабочая площадь мембраны составляла 53 *см²*, длина мембран L=50 *см*, объем циркулирующих растворов 500 *см³*, линейная скорость потока жидкости через камеры 6.5 *см/с*. Гидравлический режим — циркуляционный. Время циркуляции-360 *мин*.

Электропроводность растворов в процессе электромембранной деминерализации измеряли кондуктометром "ОК 102/1" (Венгрия), а содержание СВ в растворе — на рефрактометре "RL-10" (Польша).

Вакуум-выпаривание растворов проводили при остаточном давлении 0.08-0.1 *МПа* и температуре 55-60°C.

Концентрацию аминокислот в растворе определяли методом тонкослойной хроматографии и на аминокислотном анализаторе "Shimadzu Nexera X2" (Япония), содержание неорганических ионов в растворе — атомно-абсорбционным методом на приборе "AAS-1" (Германия), общую минерализацию раствора — путем пропускания нативного раство-

ра пролина через сульфокатионит "КУ-2 × 8" в H⁺-форме с последующим титрованием выделенной кислоты раствором щелочи.

Результаты и их обсуждение

Сорбционный способ выделения смеси аминокислот из КЖ пролина.

При микробиологическом получении биологически активных веществ первым этапом выделения целевого продукта является отделение биомассы и других взвесей от КЖ. В технологических процессах распространенными методами отделения биомассы и других взвесей от КЖ являются сепарирование или центрифугирование. Для освобождения от остаточных микровзвесей в некоторых случаях полученные супернатанты подвергают мембранной фильтрации, в частности, микро- или ультрафильтрации.

В биотехнологическом производстве выделение заряженных биполярных соединений из супернатантов микробного синтеза в основном осуществляют их сорбцией на сильнокислотных ионообменных смолах с последующей водной промывкой смолы и элюированием сорбированных соединений со смолы аммиачным раствором.

При сорбции цвиттерионной формы аминокислот на сульфокатионите в H⁺-форме сначала происходит переход аминокислоты в фазе смолы в катионную форму, а затем сорбция катиона аминокислоты на смоле. В отличие от этого при сорбции заряженных биполярных молекул аминокислот на сильнокислотных катионитах в солевой форме процесс сорбции рассматривается как гетерогенная химическая реакция двойного обмена, при которой сорбция 1 мг-экв иона аминокислоты сопровождается вытеснением из катионита 1 мг-экв противоиона [3, 16].

Для правильного осуществления процесса сорбции аминокислоты на сульфокатионите необходимо вначале определить ионную форму аминокислоты в растворе в зависимости от величины рН раствора.

Исходя из константы диссоциации пролина и сопутствующих остальных нейтральных аминокислот в КЖ пролина и величины рН раствора, на рис. 1 представлены зависимости мольной доли различных ионных форм аланина, валина, глицина, лейцина (1) и пролина (2) от величины рН равновесного раствора.

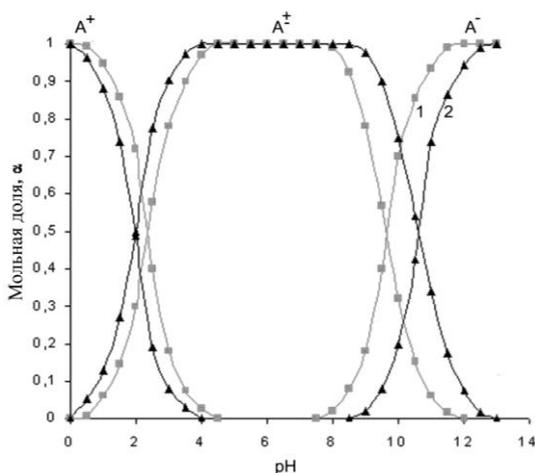


Рис. 1. Зависимости мольной доли различных ионных форм аланина, валина, глицина, лейцина (1) и пролина (2) от величины pH равновесного раствора.

Как следует из рис. 1, для эффективного осуществления процесса сорбции пролина из супернатанта КЖ на сульфокатионите в солевой (NH_4^+ или Na^+) форме pH равновесного раствора необходимо поддерживать в диапазоне от 0.3 до 0.5. Элюирование сорбированных на смоле аминокислот аммиачным раствором осуществляется при $\text{pH} > 9$, т.к. при этом аминокислоты в фазе смолы переходят в анионную форму и отталкиваются от функциональных групп смолы.

Исходя из вышесказанного при сорбции из чистого раствора нейтральных аминокислот на смоле в H^+ -форме, pH внешнего раствора нужно поддерживать в диапазоне от 4 до 7.5.

Исследования, проведенные в работе [3], показали, что при сорбции смеси аминокислот из супернатанта пролина на катионите "КУ-2×8" в H^+ -форме самой меньшей избирательностью к катиониту обладает пролин. Если коэффициент распределения (Kd) изолейцина составляет 5.5, валина — 4.4, то пролина — 1.45. Установлено, что чем длиннее углеродный радикал в молекуле нейтральных аминокислот, тем селективнее происходит ее сорбция на катионите. А т.к. с помощью сорбции на сульфокатионите невозможно очистить пролин от сопутствующих аминокислот, то вначале следует осуществить выделение из нативного раствора смеси аминокислот, а затем проводить очистку пролина от остаточных сопутствующих примесей.

При сорбции смеси аминокислот из 2000 см^3 вышеуказанного исходного супернатанта до появления пролина из выходящего из колонки раствора необходимо использовать 1766 см^3 сульфокатионита марки "КУ-2×8" в H^+ -форме.

Установлено, что оптимальной скоростью потока супернатанта при сорбции является 0.62 см/мин , т.к. скорость (меньше этой величины) может привести к нарушению стационарности фронта сорбции и к плохой отмывке зерна смолы от остаточных взвесей супернатанта.

Так как в процессе сорбции, помимо электростатического притяжения, существенную роль играет дополнительное взаимодействие гидрофобных частей аминокислот с матрицей смолы, то фронт сорбции однозарядных ионов опережает фронт выхода аминокислоты.

Выходные кривые сорбции сопутствующих веществ, минеральных ионов и изменения рН выходящего из катионита раствора в процессе сорбции представлены на рис 2.

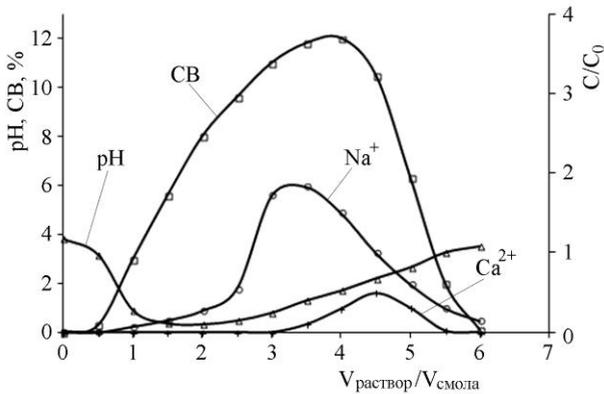


Рис. 2. Выходные кривые сорбции СВ и неорганических ионов на катионите "КУ-2х8" в H^+ - форме. C/C_0 -отношение концентрации катионов во входящем и выходящем из колонки растворе.

На рис. 2 фронт выхода пролина (в отличие от работы [5]) не показан, потому что количество выбранного катионита было таким, чтобы сорбцию было возможно осуществлять до "проскока" пролина.

Так как сорбция двухзарядного иона кальция из супернатанта на сульфокатионите идет с большой селективностью, фронт выхода иона кальция проявляется в конце процесса сорбции. Установлено, что на стадии ионного обмена удается очистить раствор пролина от иона кальция вследствие того, что на стадии элюции (в отличие от однозарядных ионов) 4% аммиачным раствором не происходит десорбции сорбированных ионов кальция из сульфокатионита. На стадии сорбции примерно 75% ионов кальция, содержащегося в супернатанте, сорбировалось на катионите.

Для полной десорбции сорбированного иона кальция из сульфокатионита на стадии регенерации необходимо через ионитовый слой пропускать 6-7 эквивалентных объемов соляной кислоты, из которых четыре представляют собой возврат [17].

Как видно из рис 2 (кр.1), на начальных этапах вследствие сорбции минеральных ионов происходит выделение H^+ -ионов со смолы, в результате чего рН выходящей со смолы жидкости снижается до 0.3-0.5. После окончания подачи супернатанта смола промывалась обессоленной водой до рН выходящей из смолы жидкости, равной 3.5.

Установлено, что после окончания подачи нативного раствора необходимо промывать катионит примерно 7950 см^3 обессоленной воды до

снижения СВ выходящей со смолы жидкости до нуля и доведения рН жидкости до 3.5.

После водной промывки смолы сорбированные аминокислоты из фазы смолы элюировались 4.0% раствором аммиака. Для элюции аминокислот через ионитовый слой по направлению сверху вниз со скоростью 0.46 см/мин пропускали 3050 см³ 4% аммиачного раствора.

При элюции основное количество (примерно 82%) сорбированного пролина накапливается в 0.93 объеме смолы жидкости. По сравнению с исходным нативным раствором концентрация пролина в собранном элюате повысилась примерно в 3 раза. Остальное количество сорбированного пролина при элюции накапливалось в 0.79 объеме смолы жидкости. Установлено, что значение отношения величины СВ к концентрации пролина в элюате, по сравнению с тем же отношением в исходном нативном растворе, уменьшается примерно в 4.3 раза. Это свидетельствует о том, что на стадии ионного обмена удалось уменьшить примерно во столько же раз содержание сопутствующих пролину примесей.

Поскольку в начале процесса элюции аммиачный раствор расходуется в основном для нейтрализации катионов пролина и сопутствующих аминокислот выходящей из смолы жидкости, величина рН равномерно возрастает - от 3.7 до 5.2. Когда завершается процесс нейтрализации катионов аминокислот, вместе с аминокислотами начинает выходить и раствор аммиака, рН элюата резко возрастает (11.6- 12), а значение СВ элюата снижается до 1.5-1.0. Изменение этих двух показателей свидетельствует о завершении процесса элюции аминокислот.

Для освобождения от избытка аммиака собранный аммиачный элюат смеси аминокислот подвергали вакуум-упариванию до содержания СВ упаренного раствора 23-25%.

Солевой состав полученного упаренного элюата пролина составлял примерно 0.065 г-экв/л.

Получение чистых кристаллов L-пролина из упаренного элюата смеси аминокислот проводили обесцвечиванием, обессоливанием, а окончательную очистку пролина от остаточных сопутствующих аминокислот осуществляли одним из способов, указанных в работах [1,18].

После завершения процесса элюирования для регенерации использованного катионита с переводом его в исходную Н⁺-форму вначале смолу промывали 3.0-3.5 объемом на объем смолы (5300-6200 см³) водой, после чего через ионитовый слой по направлению снизу вверх пропускали 2.2-2.3 объема (3890-4000 см³) на объем смолы 5% раствора соляной кислоты. Затем катионит промывали 4.0-4.2 объемом (7000-7400 см³) на объем смолы обессоленной водой до рН выходящего со смолы жидкости, равной 3.5.

Обессоливание пермеата КЖ пролина электродиализом с использованием ионообменных мембран. Исследование процесса обессоливания пер-

меата КЖ пролина в трех- и четырехкамерном электродиализаторах в режиме предельной плотности тока показало, что использование таких электродиализаторов для данной цели нецелесообразно вследствие частичного контакта продуктов электродной реакции, в частности, иона водорода с раствором пролина. В результате этого происходит переход пролина из цвиттерионной формы в катионную, что приводит к его диффундированию в электрическом поле из дилуатной камеры в концентрационную. При обессоливании пермеата пролина в пятикамерном электродиализаторе с соответствующим расположением мембран (представлено на рис. 3) количество диффундировавшего в соседнюю камеру пролина снижается примерно в 3 раза.

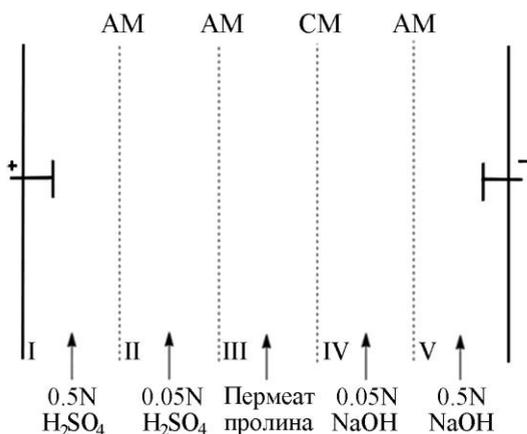


Рис. 3. Схема расположения мембран и движения растворов в пятикамерном электродиализаторе: I-V-камеры; МА и МК-типы мембран, соответственно МА-40 и МК-40.

Это обусловлено размещением в схеме пятикамерного электродиализатора дополнительной буферной камеры (II), ограниченной с двух сторон анионообменными мембранами, которая значительно снижает возможность попадания H⁺-иона в дилуатную камеру (III). Исходя из этого исследование процесса обессоливания пермеата пролина в дальнейшем проводили с использованием пятикамерного электродиализатора.

Важным параметром в электродной реакции является предельная плотность тока (ППТ), которая контролируется диффузией вступающих в реакцию элементов. ППТ – это максимальная плотность тока, выше которой электродиализная эффективность снижается из-за поляризационного явления, вызывая этим расщепление воды в граничном слое мембранной поверхности. Если ППТ очень высока, то эффективность процесса будет очень снижена из-за возрастания электрического сопротивления раствора и расщепления воды [19,20].

Определение предельной плотности тока проводили по методу Cowan и Brown исходя из полученных экспериментальных данных [21]. Для определения ППТ на концах мембраны помещали 2 платиновых провода для измерения потенциала (U_i), и через мембраны, отключая

электроды, внешнее напряжение увеличивали определенными шагами и наблюдали соответствующую величину тока. Расчет сопротивления мембраны (R_m) проводили из соотношения $R_m = U_i/I$, а диаграммы составляли в координатах сопротивления и обратного значения силы тока. Данные представляли двумя прямыми линиями, которые пересеклись при 0.6 A^{-1} . Точка пересечения отмечена стрелкой (рис 4). Отношение значения 1.66 A и эффективной поверхности мембран дает ППТ, которая составляет примерно 31.5 mA/cm^2 .

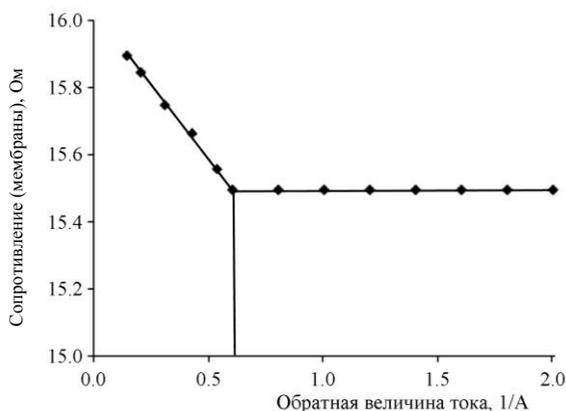


Рис. 4. Зависимость обратной величины силы тока от сопротивления.

Под действием постоянного тока при обессоливании анионы мигрируют через анионообменную мембрану МА-40 во вторую камеру, а катионы — через катионообменную мембрану МК-40 в камеру IV (концентрационную). В результате концентрация катионов и анионов в пермеате пролина уменьшается, в то время как их концентрация в растворе концентрационных камер повышается. Во время обессоливания вследствие деминерализации пермеата происходит также монотонное снижение электропроводности раствора пролина от 54 mS до 5.1 .

В процессе обессоливания пермеата с содержанием L-пролина, равным 0.63 моль/л , в режиме предельной плотности тока изменения СВ и рН и напряжения в цепи в зависимости от времени представлены на рис. 5.

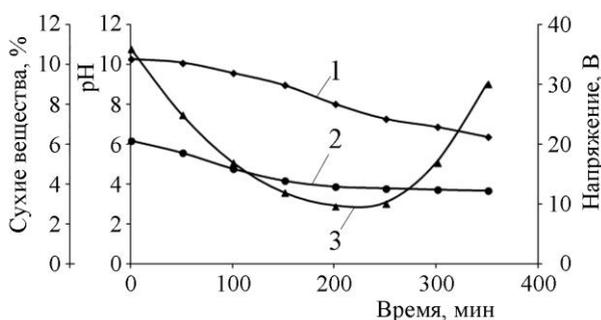


Рис. 5. Изменения СВ (1), напряжения в цепи (2) и рН (3) в процессе обессоливания пермеата пролина в зависимости от времени.

Как показано на рис. 5.3, в процессе обессоливания рН раствора пролина снижается и к концу процесса составляет примерно 3.5. Это обусловлено тем, что образующиеся в анодной камере протоны обладают высокой подвижностью, а современные анионообменные мембраны не проявляют абсолютной селективности в ограничении через них потока протонов [22]. В результате происходит частичный переход нейтральных аминокислот из цвиттерионной формы в катионную, и образовавшиеся ионы аминокислот вместе с катионами металлов диффундируют через катионообменную мембрану в соседнюю концентрационную камеру.

Во время обессоливания в результате диффузирования минеральных ионов и некоторых соединений органической природы из дилуатной камеры в концентрационную содержание СВ в пермеате пролина снижается от 11.3 до 7.1% (см. рис. 5.1).

Установлено, что солевой состав пермеата пролина после электродиализа составляет 0.027 г-экв/л.

Что касается напряжения, то в начале процесса обессоливания оно снижается, после чего процесс продолжается с минимальными изменениями этого показателя (см. рис. 5.3). В конце процесса вследствие уменьшения минерализации раствора пролина сила тока в цепи снижается, и для сохранения постоянства плотности тока приходится повышать напряжение в цепи, в связи с чем в конце обессоливания величина напряжения доходит до 31.2 В. В процессе обессоливания пермеата пролина температура раствора существенно не изменяется и составляет 20-22°C.

Объем раствора пролина после обессоливания стал равен 465 мл. Таким образом, с помощью электродиализа удается не только обессолить, но и частично концентрировать пермеат пролина.

Вследствие изменения величины рН пермеата происходит также частичное изменение ионной формы пролина, из-за чего он из дилуатной камеры диффундирует в концентрационную IV камеру.

Количество диффузировавшего в четвертую камеру пролина при 98.2% степени обессоливания пермеата составляет 4.45%. Диффузировавший в концентрационную камеру пролин можно возвращать на стадию обессоливания путем его сорбции на сульфокатионите с последующей аммиачной элюцией со смолы и вакуум-упариванием полученного аммиачного элюата, В результате такого технологического подхода выход пролина на стадии обессоливания можно довести до 98.5%.

При электродиализе, помимо обессоливания, удается осуществить также очистку пролина от основных и кислых аминокислот.

Удельный расход электроэнергии для переноса ионов через мембраны в процессе обессоливания пермеата составлял 0.425 А/ч/кг.

Выход по току, рассчитанный по формуле $\eta = I_t / I_p$, составлял 59.1%, где I_t и I_p – это теоретическая и практическая величины электрического тока, соответственно. Теоретическую силу тока рассчитывали исходя из концентрации катионов в пермеате, которая составляла 0.45 г-экв/л.

Таким образом, установлено, что в области предельной плотности тока метод электродиализа позволяет с небольшим расходом электроэнергии и потерями целевого продукта получить раствор пролина со степенью обессоливания 98.2%.

Из обессоленного раствора выделение чистых кристаллов L-пролина осуществляется обесцвечиванием и ультрафильтрацией раствора, а очистку от сопутствующих нейтральных аминокислот осуществляли одним из способов, указанных в работах [1, 18]. Из полученного водного раствора выделение чистых кристаллов L-пролина осуществляли вакуум-выпариванием раствора до СВ=80-82% с последующим осаждением кристаллов пролина высаливанием этанолом.

Для эффективного осуществления процесса высаливания кристаллов L-пролина из упаренного обессоленного раствора при комнатной температуре изучена растворимость кристаллов L-пролина в водно-этанольном растворе в зависимости от концентрации этанола. Растворимость кристаллов L-пролина в 96% этаноле составляет 0.8 моль/л, в 70%-5.2 моль/л, а в 50%- 8.7 моль/л.

Исходя из полученных данных для повышения выхода L-пролина на стадии высаливания необходимо при выпаривании раствор максимально концентрировать.

Сравнительный экономический анализ обессоливания супернатанта L-пролина методами ионного обмена и электродиализом.

Для обессоливания 500 см³ супернатанта пролина сорбционным методом, содержащим 36.2 г пролина, расходуется:

1. сульфокатионит КУ-2×8 – 440 см³;
2. 5% раствор HCl для регенерации катионита-1000 см³;
3. обессоленная вода для промывки смолы при регенерации – 1850 см³;
4. вода обессоленная для промывки смолы после сорбции – 2000 см³;
5. 4% раствор аммиака для элюции аминокислот – 760 см³;
6. вода обессоленная для промывки смолы после элюции аминокислот – 1500 см³;
7. расход электроэнергии для прокачивания жидкостей через ионообменную колонку примерно 2 кВт.

Таким образом, в процессе сорбции аминокислот образуется примерно 5300 см³ сорбционных и регенерационных стоков, которые необходимо утилизировать.

Приближенный экономический расчет обессоливания супернатанта L-пролина методом ионного обмена представлен в табл. 1.

Таблица 1

Количество израсходованных веществ и электроэнергии и их цены при обессоливании 500 см³ супернатанта L-пролина ионообменным методом

Название израсходованных веществ, см ³	Количество израсходованных веществ и электроэнергии	Цены, драм
кислота соляная	150 см ³	90
едкий натр	25 г	30
аммиак водный	160 см ³	96
электроэнергия	2 кВт	70
вода обессоленная	5200 см ³	160

Для обессоливания 500 см³ пермеата пролина методом электродиализа израсходовано $I \times t = 1.7A \times 3600 c = 36720 \text{ Кл}$.

Для диффундирования 1 г-экв иона через мембрану расходуется 96500 Кл электричества.

В 500 см³ пермеате содержится 0.225 г-экв ионов.

Таким образом, для обессоливания 500 см³ пермеата пролина теоретически необходимо 21712 Кл электричества.

Выход по току составляет $21712 / 36720 = 0.591 \times 100 = 59.1\%$.

Удельный расход электроэнергии для переноса ионов через мембраны составляет 0.425 А/ч/кг.

Приближенный экономический расчет обессоливания пермеата пролина методом электродиализа представлен в табл. 2.

Таблица 2

Количество израсходованных веществ и электроэнергии и их цены при обессоливании 500 см³ пермеата L-пролина методом электродиализа

Название израсходованных веществ, см ³	Количество израсходованных веществ, см ³ и электроэнергии, кВт	Цены, драм
кислота серная	8	21
едкий натр	10	20
электроэнергия	3 кВт	100
вода питьевая	1500	6

При электродиализе вследствие того, что в концентрационных II и VI камерах образуются разбавленные кислые и щелочные растворы,

после их смешивания полученный разбавленный нейтральный раствор можно использовать для орошения земли, т.к. он содержит соединения азота.

Что касается растворов в электродных камерах, то их можно многократно использовать на стадии электродиализного обессоливания.

Вследствие того, что при сорбционном обессоливании ионообменную смолу и ионообменные мембраны при электродиализном обессоливании можно многократно использовать, их стоимости при расчетах не учитывались.

Приближенные расчеты показали, что объем используемой на стадии электродиализа воды, по сравнению с сорбционным процессом, примерно в 3 раза меньше.

При сравнении обоих указанных методов обессоливания пермеата пролина в работе приведены приблизительные финансовые расчеты. При этом также явно видно преимущество электродиализного обессоливания, при котором не используются большие объемы растворов соляной кислоты и аммиачной воды, в технологическом процессе не образуется огромного количества сорбционных и регенерационных стоков и не приходится выпаривать огромное количество аммиачных элюатов.

Приблизительные расчеты показали, что электродиализный метод обессоливания пермеата безмельной ферметации пролина примерно в 3 раза дешевле, чем ионообменный.

В сравнении этих технологий были сделаны только первые шаги исходя из лабораторных результатов. Более точные результаты можно получить исходя из данных, полученных в промышленных условиях.

ԻՈՆԱՓՈԽԱՆԱԿԱՅԻՆ ԵՎ ԷԼԵԿՏՐԱԳԻՎԼԻՋԻ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐՈՎ ՊՐՈԼԻՆԻ ԿՈՒՆՏՐՈՒՐԱԼ ՆԵՂՈՒԿԻ ԱՂԱԶՐԿՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ա. Ե. ԱՂԱԶԱՆՅԱՆ, Ժ. Ն. ՍԱՐԻԲԵԿՅԱՆ, Գ. Ժ. ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Կ. Ի. ԵՂՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել է իոնափոխանակային և էլեկտրադիալիզի եղանակներով L-պրոլինի կուլտուրալ հեղուկի նատիվ լուծույթի և պերմեատի աղազրկման պրոցեսը ու լաբորատոր փորձերի հիման վրա իրականացվել այդ գործընթացների համեմատական մոտավոր տնտեսական անալիզը:

Որոշվել է նատիվ լուծույթից պրոլինի անջատման օպտիմալ ցուցանիշները ու հաշվարկվել այդ պրոցեսում ծախսված քիմիական նյութերի քանակը, ինչպես նաև աղազրկված ջրի ծախսը ու առաջացած սորբցիոն և ռեգեներացիոն հոսքաջրերի քանակը:

Հինգ խցիկային էլեկտրադիալիզատորով ուսումնասիրվել է պրոլինի պերմեատի աղազրկման պրոցեսը: Հոսանքի սահմանային խտության մարզում որոշվել է գլյուտամային և կոնցենտրացիոն խցիկներով շրջանառվող լուծույթներում չոր նյութերի, pH-ի, լուծույթների էլեկտրահաղորդականության և շղթայում լարման փոփոխությունը ժամանակից կախված:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ էլեկտրադիալիզի եղանակով Հաջողվում է նպատակային նյութի մինիմալ ծախսով պրոլինի պերմեատը մաքրել միներալ իոններից (ազազրկման աստիճանը 98.2%) ու Հիմնային և թթվային ամինաթթուներից: Պերմեատի ազազրկման պրոցեսում էլեկտրաէներգիայի տեսակարար ծախսը կազմում է 0.425 Ա/ժ/կգ, իսկ Հոսանքի ելքը 59.1%:

Մոտավոր Հաշվարկը ցույց տվեց, որ պերմեատի ազազրկման էլեկտրադիալիզի եղանակը 3 անգամ ավելի էժան է, քան իոնափոխանակային եղանակը:

STUDY OF THE PROCESS OF DESALTING OF PROLINE CULTURE LIQUID BY ION EXCHANGE METHOD AND ELECTRODIALYSIS

**A. E. AGHAJANYAN, Zh. N. SARIBEKYAN, G. J. HOVHANNISYAN,
K. I. YEGHIYAN and A. S. SAGHYAN**

The Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: aghajanyanarmen@yahoo.com

The process of desalting of supernatant and permeate of L-proline culture liquid by ion exchange method and electro dialysis was investigated, and a comparative economic analysis of these processes was made on the basis of laboratory experiments.

Optimal parameters of the ion exchange method for proline isolation from supernatant were determined and the amounts of consumed chemicals as well as the volume of the formed sorption and regeneration effluents during proline isolation from supernatant were calculated.

The process of electro dialysis method for desalting L-proline permeate in a five-chamber electro dialyzer was studied. In the mode of ultimate current density, changes in the content of DM, pH, the electrical conductivity of solutions in the dilute and concentrating chambers and the circuit voltage in the process of permeate desalting depending on the time were determined.

The investigations have shown that the electro dialysis enables to purify permeate from mineral ions (98.2% degree of desalting) and concomitant basic and acidic amino acids with minimal losses of the target product.

The specific consumption of electric energy in the process of permeate desalting was 0.425 A/h/kg, and current output – 59.1%.

An approximate calculation shows that electro dialysis method of permeate desalting is 3 times cheaper than the ion exchange method of desalting.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С., Арзуманов Е.Н., Аветисян А.Х., Акопян Э.М., Агаджанян А.Е., Мурадян А.Г. АС СССР N1300941, 1985 / Б.И. 1987, №12, с. 266.
- [2] Мурадян А.Г., Агаджанян А.Е., Акопян Э.М., Карабеков Б.П. АС СССР №1504978, 1989 /Б.И. 1989, №32, с. 260.
- [3] Агаджанян А.Е.,Егиян К.И., Сагиян А.С., Оганесян Г.Ж. // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №3-4, с. 112.
- [4] Naotake C., Tjkekazu A., Haboru I. Pat USA N3598838, 1971 / CA 1971, v.74, p. 23.
- [5] Toi K., Nakayama N., Sato N., Akashi T. Method of purifying amino acids / Pat USA №3598838, Int. Cl. 260-326.3, 1971.

- [6] *Masaharu O., Yukihiro Y., Nobuyuki K.* Isolating L-amino acids by ion-exchange // Great Britan application №2152030, Int. Cl. C07B29/00, 1985.
- [7] *Котова Д.Л., Селеменев В.Ф., Крысанова Т.А., Зяблов А.Н.* // ЖФХ, 1998, т. 72, №9, с. 1976.
- [8] *Матвеева М.В., Лепехина С.Г., Селеменев В.Ф.* // Теория и практика сорбционных процессов, 1999, №24, с. 76.
- [9] *Селеменев В.Ф., Котова Д.Л., Крысанова Т.А.* // Теория и практика сорбционных процессов, 1998, №23, с. 103.
- [10] *Агаджанян А.Е., Егиян К.И., Оганесян Г.Ж., Сагиян А.С.* // Ученые записки ЕГУ, Естеств. науки, 2002, №1, с. 56.
- [11] *Greiter M., Novalin S., Wendland M., Kulbe K., Fischer J.* // J. of Membrane Science, 2002, v. 210, p. 91.
- [12] *Aghajanyan A.E., Hambardzumyan A.A., Vardanyan A.H., Saghyan A.S.* // Desalination, 2008, v. 228, p. 237.
- [13] *Агаджанян А.Е., Цатурян А.О., Варданян А.А., Сагиян А.С.* // Биотехнология, 2012, №4, с.521.
- [14] *Sun Z., Gao X., Zhang Y., Gao C.* // Desalination and water treatment, 2016, v. 57, Issue 47, p. 304.
- [15] *Sandeaux J., Sandeaux R., Gavach C., Grib H., Sadat T., Belhocine D., Mamer N.* // J. Chem. Technol. Biotechnol., 1998, v. 71, Issue 3, p. 267.
- [16] *Кисель Н.Н.* Автореф. дисс. "Исследование процессов ионообменного выделения и очистки аминокислот из гидролизатов кератина" канд. хим. наук, М., 2001.
- [17] *Волжинский А.И., Константинов В.А.* Регенерация ионитов, Л., Химия, 1990, с.61.
- [18] *Сагиян А.С., Атаян К.И., Овсепян Г.Ц., Каграманян С.Р.* //Хим. ж.. Армении, 1999, т.52, №1-2, с.154.
- [19] *Strathman,* Electrodialysis, in: K. Sirkar, W.S. Ho 9Eds.) Membrane Handbook, Van Nostrand Reinhold, New York, 1992, p. 219.
- [20] *Rautenbach R.* Membranverfahren, Springer, Berlin, 1997.
- [21] *Cowan D.A., Brown J.H.* //Ind.Eng. Chem., 1959, v.51, №12, p. 1445.
- [22] *Novalic S., Okwor J., Kulbe K.* // Desalination, 1996, v. 105, p. 277.
- [23] *Варданян А.А., Келешян С.К., Карапетян Ж.В., Чахалян А.Х., Аветисова Г.Е., Агаджанян А.Е., Сагиян А.С.* // Биотехнология, 2012, №3, с.59.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.854

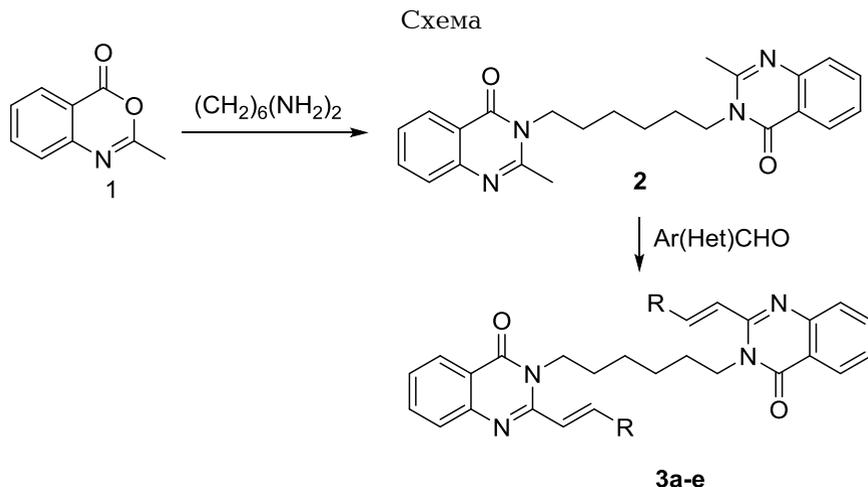
НОВЫЕ ГИБКИЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ БИС-СТИРИЛХИНАЗОЛИНОВ

Интерес к синтезу хиназолинов в значительной степени обусловлен проявляемой ими высокой противоопухолевой активностью, обусловленной, прежде всего, способностью ингибировать киназы Аигога-серин /треониновые киназы, являющиеся одними из ключевых ферментов, регулирующих клеточное деление [1]. Актуальность данного утверждения подтверждается тем, что за последние 20 лет в клиническую практику вошел ряд противоопухолевых препаратов – производных хиназолина, в частности, лапатиниб, эрлотиниб, gefitinib [2]. В то же время среди замещенных хиназолинов до настоящего времени одними из наименее изученных остаются стирилхиназолины, хотя и среди них обнаружены производные с выраженной антимиотической активностью в системах *in vitro* и *in vivo* [3]. Еще менее изученным является класс бис-хиназолинов, о которых в литературе имеются лишь эпизодические упоминания [4, 5].

С учетом того, что в последнее время возрос интерес к синтезу молекул-гибридов, в которых объединение двух гетероциклических фармакофорных фрагментов приводит к усилению биологического воздействия, нами синтезированы хиназолины принципиально новой конструкции, в которых два идентичных потенциально биологически активных стирилхиназолина связаны посредством гибкой полиметиленовой цепи. Такая связь обеспечивает одновременно как целостность достаточно объемистой молекулы, так и свободное взаиморасположение различных частей молекулы, что может быть важным в механизме оптимального взаимодействия между рецептором или ферментом и препаратом. С учетом вышесказанного нами синтезированы димерные 3,3'-гексан-1,6-диилбис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3H)-оны] (схема).

Взаимодействием 2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-она (**1**) с 1,6-диаминогексаном в соотношении 2:1 получен бис-хиназолин **2**, который вве-

ден во взаимодействие с ароматическими и гетероциклическими альдегидами с образованием бис-стирилпроизводных **3a-e**. Установлено, что взаимодействие бис-2-метилхиназолинов **2** с альдегидами гладко протекает при кипячении исходных соединений в уксусном ангидриде и с хорошими выходами приводит к целевым соединениям.



3a-e: R = Ph (**a**), 4-FC₆H₄ (**b**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**c**), пиридин-3-ил (**d**), тиофен-2-ил (**e**).

Таким образом, нами разработан эффективный метод синтеза бис-стирилхиназолинов, позволяющий быстро и эффективно получать большие ряды стирилзамещенных бис-хиназолинов — веществ, востребованных для прикладных исследований. В заключение подчеркнем, что стирилпроизводные бис-хиназолинов, в которых два или четыре гетероциклических фрагмента связаны посредством гибкого линкера, представляют собой принципиально новый и интересный класс соединений для медицинской и биоорганической химии.

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "NicoletAvatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе "EA 3000 Eurovector" (Италия). Восходящая тонкослойная хроматография проведена на фильтровальной бумаге ватман (средняя, плотность 90 г/м²), в системе этанол — дихлорэтан, 1:1; проявитель — пары иода.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3Н)-он] (2). Смесь 1.61 г (0.01 моля) 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она [6] и 0.58 г (0.005 моля) 1,6-диаминогексана нагревают 4 ч на бане Вуда при 160-170°C. После охлаждения остаток растворяют при нагревании в 30 мл спирта и оставляют на ночь на холоде. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 2.9 г (72%), т.пл. 178-180°C, R_f 0.70. Найдено, %: С 71.59; Н 6.60; N 14.15. $C_{24}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.62; Н 6,51; N 13.92. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3336 (NH), 1685, 1663 (CO), 1609 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$: 1/3), δ , м. д., Гц: 1.48-1.59 м (4Н, 2- CH_2); 1.68-1.80 м (4Н, 2- CH_2); 2.61 с (6Н, 2- CH_3); 4.01-4.07 м (4Н, 2- NCH_2); 7.38 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.2, C_6H_4); 7.49 ддд (2Н, J=8.2, 1.2, 0.6, C_6H_4); 7.66 ддд (2Н, J=8.2, 7.1, 1.6, C_6H_4); 8.10 ддд (2Н, J=7.9, 1.6, 0.6, C_6H_4).

Общий метод синтеза 3,3'-гексан-1,6-диилбис[2-(E)-2-арил(гетерил)винил]хиназолин-4(3Н)-онов]. Смесь 2.01 г (0.005 моля) бис-хиназолина 2 и 0.011 моля ароматического или гетероциклического альдегида в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 8 ч с обратным холодильником. Раствор упаривают до половины объема, оставляют на холоде, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-(E)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-он] (3а). Выход 2.2 г (76%), т.пл. 188-190°C, R_f 0.60. Найдено, %: С 78.73; Н 6.05; N 9.52. $C_{38}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.87; Н 5.92; N 9.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (CO), 1611 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$: 1/3), δ , м. д., Гц: 1.42-1.50 м (4Н, 2- CH_2); 1.68-1.80 м (4Н, 2- CH_2); 4.26-4.33 м (4Н, 2- NCH_2); 7.33-7.44 м (6Н, Ar); 7.38 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$); 7.47 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.2, C_6H_4); 7.66 уш.д (2Н, J=8.3); 7.76-7.83 м (6Н, J=7.9, Ar); 7.90 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$); 8.10 дд (2Н, J=7.9, 1.4, C_6H_4).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-(E)-2-(4-фторфенил)винил]хиназолин-4(3Н)-он] (3б). Выход 2.3 г (75%), т.пл. 246-248°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 74.34; Н 5.42; N 8.85. $C_{38}H_{32}F_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 74.25; Н 5.25; N 9.11. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (CO), 1600 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Гц: 1.41-1.49 м (4Н, 2- CH_2); 1.61-1.73 м (4Н, 2- CH_2); 4.25-4.32 м (4Н, 2- NCH_2); 7.18-7.26 м (4Н, C_6H_4F); 7.34 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$); 7.62 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.1, C_6H_4); 7.66 уш.д (2Н, J=8.2, C_6H_4); 7.77-7.88 м (6Н, Ar); 7.89 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$); 8.09 д (2Н, J=7.9, 1.4, C_6H_4).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-(E)-2-(2,4-дихлорфенил)винил]хиназолин-4(3Н)-он] (3с). Выход 2.8 г (78%), т.пл. 276-278°C, R_f 0.66. Найдено, %: С 63.56; Н 4.47; N 8.00. $C_{38}H_{30}Cl_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.22; N 7.82. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (CO), 1607 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Гц: 1.37-1.49 м (4Н, 2- CH_2); 1.60-1.72 м (4Н, 2- CH_2); 4.24-4.30 м (4Н, 2- NCH_2); 7.43-7.54 м (4Н, Ar); 7.48 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$); 7.62 д (2Н, J=2.1, 3-Н, C_6H_3); 7.71 уш.д (2Н, J=8.2, C_6H_4); 7.83 ддд (2Н, J=8.2, 7.1, 1.5, C_6H_4); 8.06-8.12 м (4Н, Ar); 8.13 д (2Н, J=15.3, $CH=CH$).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-пиридин-3-илвинил]хиназолин-4(3H)-он} (3d). Выход 2.5 г (86%), т.пл. 220-221°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 74.57; Н 5.73; N 14.30. C₃₆H₃₂N₆O₂. Вычислено, %: С 74.46; Н 5.55; N 14.47. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1669 (СО), 1607 (С=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ΔМСО-d₆/CCl₄:1/3), δ, м. д., Γу: 1.41-1.49 м (4H, 2-CH₂); 1.62-1.73 м (4H, 2-CH₂); 4.26-4.34 м (4H, 2-NCH₂); 7.43 уш.д (2H, J=8.0, 4.8, H⁵ Пир.); 7.49 ддд (2H, J=8.0, 5.9, 1.2, C₆H₄); 7.53 (2H, J;15.3, CH=CH); 7.68 ддд (2H, J=8.2, 1.2, 0.6, C₆H₄); 7.81 ддд (2H, J;8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 7.92 д (2H, J=15.3, CH=CH); 8.10 ддд (2H, J=8.0, 1.6, 0.6, H⁶ Пир.); 8.25 ддд (2H, J=8.0, 2.2, 1.6, C₆H₄); 8.54 дд (2H, J=4.8, 1.6, H⁴Пир.); 8.96 д (2H, J=0.6, H² Пир.).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(2-тиенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (3e). Выход 2.3 г (78 %), т.пл. 208-210 °С, R_f 0,58. Найдено, %: С 69.28; Н 4.90; N 9.23; S 11.00. C₃₄H₃₀N₄O₂S₂. Вычислено, %: С 69.13; Н 5.12; N 9.48, S 10.86. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1660 (СО), 1607 (С=C-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ΔМСО-d₆/CCl₄:1/3), δ, м. д., Γу: 1.44-1.52 м (4H, 2-CH₂); 1.63-1.75 м (4H, 2-CH₂); 4.21-4.29 м (4H, 2-NCH₂); 7.04 д (2H, J=15.3, CH=CH); 7.13 дд (2H, J=4.9, 3.7, H⁴ тиюфен); 7.43-7.50 м (2H, J=7.9, Ar); 7.55-7.67 м (6H, Ar); 7.76-7.83 м (2H, Ar); 8.08 д (2H, J= 15.0, CH=CH); 8.07-8.11 м (2H,Ar).

ՆՈՐ ՃԿՈՒՆ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐ ԲԻՍ-ՍՏԻՐԻԼՍԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՆԻՍԱՆ ՎՐԱ

**Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ*, Գ. Տ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ,
Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ**

2-Սեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազին-4-ոնի և 1,6-դիամինոհեքսանի փոխազդեցությունը արդյունքում ստացվել է 3,3'-հեքսան-1,6-դիլբիս[2-[(E)-2-արիլվինիլ]խինազոլին-4(3H)-ոն]: Վերջինս քայքայաթթվի անհիդրիդի միջավայրում փոխազդեցություն մեջ է դրվել տարբեր արոմատիկ և հետերոարիլ ալիլհեթերի հետ, ինչի արդյունքում ստացվել են խինազոլինի համապատասխան 2-ստիրիլ ածանցյալներ:

NEW FLEXIBLE STRUCTURES BASED ON BIS-STYRYLQUINAZOLINES

**A. A. HARUTYUNYAN^{1,2*}, G. T. GHUKASYAN¹,
H. A. PANOSYAN² and G. G. DANAGULYAN^{1,2}**

¹Russian-Armenian University

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

²The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

A new convenient method for the synthesis of bis-styrylquinazolines that are recently demanded in fundamental and applied research has been developed. The method enables to obtain rapidly and effectively large series of styryl-substituted heteroaromatic systems connected by a flexible polymethylene linker. By interaction of 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one with 1,6-diaminohexane, 3,3'-hexane-1,6-diylbis[(2-methylquinazolin)-4(3H)-one] was synthesized. The latter was reacted with aromatic and heterocyc-

lic aldehydes to form the corresponding bis-styryl derivatives. It has been established that the interaction of bis-3-methylquinazolines with aldehydes proceeds smoothly when the initial compounds are boiled in acetic anhydride and leads to the target compounds in good yields.

The proposed method makes it possible to obtain flexible structures that combine the a priori known bioactive (pharmacophore) fragments of quinazoline and aromatic (heteroaryl) systems connected by an π -conjugated ethylene linker.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bowman K.J., White A., Golding B.T., Griffin R.J., Curtin N.J.* // British J. Cancer, 1998, v. 78, №10, p. 1269.
- [2] *Ravez S., Castillo-Aguilera O., Depreux P., Goossens L.* // Expert Opin. Ther. Patents, 2015, v. 25, №7, p. 1.
- [3] *Agbo E.N., Makhafola T.J., Choong Y.S., Mphahlele M.J., Ramasami P.R.* // Molecules, 2016, v. 21, p. 28.
- [4] *Ammar Y.A., Mohamed Y.A., El-Sharief A.M., El-Gaby M.S.A., Abbas S.Y.* // Chem. Sci. J., 2011, v. 15, p. 1.
- [5] *Azadbakht R., Khodabandeh M., Keypour H., Abadi R.H.H.B., Rudbaric H.A.* // J. Heterocyclic Chem., 2013, v. 50, p. 979.
- [6] *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, v. H27, p. 207.

¹ Российско-Армянский
(Славянский) университет, Ереван
E-mail: gdanag@email.com

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

АРУТЮНЯН А. А.^{1,2}
ГУКАСЯН Г. Т.¹
ПАНОСЯН Г. А.²
ДАНАГУЛЯН Г. Г.^{1,2}

Поступило 19 III 2018

Вниманию авторов!

Подробную информацию о «Химическом журнале Армении», содержание номеров журнала в графической форме и аннотации статей, годовые авторские указатели, а также развернутые правила для авторов можно получить в сети Интернет по 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 перерабо-

танной рукописи необходимо приложить **письмо от авторов**, содержащее ответы на все замечания и комментарии и поясняющее все внесенные изменения. **Статья, задержанная на исправлении более двух месяцев или требующая повторной переработки, рассматривается как вновь поступившая.**

Редакция посылает автору перед набором для проверки отредактированный экземпляр статьи и корректуру.

Структура публикаций

Публикация **обзоров, полных статей и кратких сообщений** начинается с индекса УДК, затем следуют заглавие статьи, инициалы и фамилии авторов, развернутые названия научных учреждений, полные почтовые адреса с индексами почтовых отделений, номера факсов и адреса электронной почты. Далее приводится краткая аннотация (не более 20 строк) с указанием конкретных результатов работы и вытекающих из них выводов.

В статьях **теоретического и физико-химического характера** приводятся сжатое введение в проблему и постановка задачи исследования, экспериментальная или методическая часть, обсуждение полученных результатов с **заключением**, а в статьях, **посвященных синтезу**, — общая часть (введение и задача исследования), обсуждение полученных результатов с **заключением** и экспериментальная часть. Рисунки с подрисовочными подписями и таблицы могут быть введены в текст. В **письмах в редакцию** аннотация на русском языке не приводится и разбивка на разделы не требуется; даются индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, название научных учреждений и их адреса, резюме на армянском и английском языках.

Графический реферат прилагается на отдельной странице (120×55 мм) и представляет собой **информативную иллюстрацию** (ключевую схему, структуру соединения, уравнение реакции, график и т.п.), отражающую суть статьи в **графическом** виде. Текст в графическом реферате допускается только в случае крайней необходимости, при этом следует избегать дублирования названия статьи и текста аннотации.

При несоблюдении указанных выше правил статья не принимается к публикации.

Пример оформления заглавия статьи, списка авторов, адресов учреждений, аннотации.

УДК.....

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. Сагиян,^a Ю. Н. Белоконь^b и К. Фишер^b

^a Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

^b Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Факс: (495) 135 6549. E-mail: yubel@ineos.ac.ru

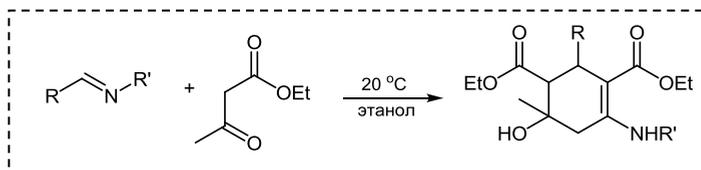
^b Институт органического катализа ИФОК Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

Разработан новый эффективный метод асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных L- α -аминокислот посредством присоединения 3-амино-1,2,4-тиадиазола и 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих различные заместители в положениях 3 и 4, к C=C связи Ni(II) комплекса с основанием Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона.

Примеры оформления графических рефератов

О взаимодействии N-алкилиминов с ацетоуксусным эфиром

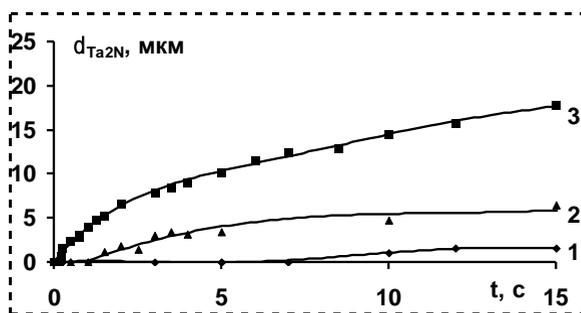
М. С. Саргсян
С. С. Айоцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



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 обратиться 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

Մխիթարյան Ա.Ս., Պապանյան Ջ.Խ., Գաբրիելյան Լ.Ս., Մարգարյան Շ.Ա. *Դիալիլիտուլֆոնների էնտրոպիայի և ջերմունակության տեսական քվանտաքիմիական որոշումը գազ ֆազում* 13

Գրիգորյան Ե.Գ., Նիսադյան Օ.Ս. *Նիկելի նիտրատ-գլիցին համակարգի DTA/TG հետազոտությունը ոչ իզոթերմ պայմաններում* 23

Մխիթարյան Ա.Ս. *Լիթիումի քլորիդ/էթիլմեթիլիտուլֆոն կոմպլեքսի քվանտաքիմիական ուսումնասիրությունը Հարտրի-Ֆոկի սահմանափակ մեթոդի օգնությամբ*..... 33

Դավթյան Գ.Հ. *Մանգանի դիբորիդի սինթեզը միկրոալիքային եղանակով*..... 39

Բեգլարյան Հ.Ա., Մելիքյան Ս.Ա., Չուլումյան Ն.Հ., Թերզյան Ա.Ս., Իսահակյան Ա.Ռ. *Տարբեր ծագում ունեցող սերպենտինիտներից նատեցված ամորֆ սիլիկահողի և կալցիումի հիդրօքսիդի փոխազդեցության ուսումնասիրությունը*..... 45

Գինոսյան Ա.Վ., Բադալյան Հ.Գ., Հարությունյան Վ.Ռ. *Յոդ-պոլիմերային համակարգի ֆիզիկաքիմիական հատկանիշների ուսումնասիրություն*.... 52

Գևորգյան Ս.Ա., Հայրապետյան Ս.Ս., Մարտիրոսյան Գ.Ա. *Տորֆի ըստ Sr, Fe և Zn սորբցիոն ունակությունների որոշումը*..... 62

Հայրապետյան Լ.Ս., Հայրապետյան Ս.Ս., Միքայելյան Ա.Ա. *pH-ի ազդեցությունը Zetag 9014 պոլիէլեկտրոլիտի լուծույթի, Z-պոտենցիալի, մասնիկների ըստ չափերի բաշխվածության և պոտորության վրա*..... 68

Անօրգանական քիմիա

Կոստանյան Ա.Կ., Մանուկյան Հ.Գ., Սարգսյան Կ.Ա., Կարախանյան Գ.Ս. *Կոմպոզիտային խեցեղենային նյութեր տիպիտի հիման վրա* 83

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Միչխալավ Մակոչա. *Նուկլեոֆիլ տեղակալում նիտրոարեններում: Ընդհանուր մեխանիզմ* 90

Մարդիյան Ջ.Ջ., Սյրտչյան Ա.Ֆ., Ծատուրյան Ա.Հ., Սաղյան Ա.Ս. *էնանթիոմերապես հարստացված 2-ամինո-5-(4-ֆտորֆենիլ)պենտ-4-ենային թթվի և նրա α-տեղակալված անալոգի սինթեզը* 107

Սահակյան Լ.Յո. *(2S,3S)-3-(2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոբենզոլիդազոլ-1-իլ)-2-ամինակարագաթթվի ասիմետրիկ սինթեզը*..... 117

Հայոցյան Ս.Ս., Սարգսյան Ա.Ա., Խաչատրյան Ա.Խ., Բադասյան Ա.Է., Փանոսյան Հ.Ա., Այվազյան Ա.Գ., Կիկոյան Ն.Ս., Կոնկովա Ս.Գ., Սարգսյան Մ.Ս. *Արիլդենացետոքացախաթթվի էսթերի և ացետոքացախաթթվի ամիդների փոխազդեցության դեպքում Միխաելի ռետրո-ռեակցիայի ընթանալու հնարավորության մասին* 126

Ղոչիկյան Տ.Վ., Սամվելյան Մ.Ա., Գալստյան Ա.Ս., Գևորգյան Ա., Լանգեր Պ. *γ-Լակտոնների վարքը քրոս-համակցման ռեակցիայում* 140

Մանուկյան Մ.Օ., Բարսեղյան Կ.Ս., Գյուլնազարյան Ա.Խ., Պարոնիկյան Ռ.Վ., Ստեփանյան Հ.Մ., Մինասյան Ն.Ս., Բաբախանյան Ա.Վ. <i>Տեղակալված բուս-2-ինիլ խումբ պարունակող ամոնիումային աղերի սինթեզը և նրանց հակամիկրոբային հատկությունները</i>	153
Թոփուզյան Վ.Օ., Խալաթյան Մ.Մ., Հովհաննիսյան Ա.Ա., Մանվելյան Ա.Ռ., Փանոսյան Հ.Ա., Գալստյան Լ.Խ. <i>N-տեղակալված α,β-դե-հիդրոամինաթիոնների հիդրազոնների սինթեզն ու հակառազիկալային ակտիվությունը</i>	161
Ղուկասյան Գ., Հարությունյան Ա., Դանագուլյան Գ. <i>Պիրիմիդինների և կամրջակային ազոտի ատոմ պարունակող բիցիկլիկ համակցված պիրիմիդինների նոր ստիրիլ ածանցիալներ</i>	173
Իրադյան Մ.Ա., Իրադյան Ն.Ս., Համբարձումյան Ա.Ա., Պանոսյան Գ.Հ., Հովհաննիսյան Գ.Շ., Բունիաթյան Ժ.Մ. <i>3-[2-(4-Ալկոքսիֆենիլ)սինտրին-4-իլ]-4-ֆենիլ-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնների ընտրողական N-, S-ալիլիլումբ տեղակալված բենզիլքլորիդներով: Սինթեզ, դոկինգ անալիզ և հակաօքսիդանտաին ակտիվություն</i>	181
Գաբանվա Վ.Վ., Բաղդասարյան Մ.Ռ. <i>Թիենո[2,3-b]պիրանո[3,4-e]պիրիդինի նոր ածանցյալների սինթեզը</i>	196
Մարկոսյան Ա.Ի., Հայրապետյան Կ.Կ., Գաբրիելյան Ս.Հ., Մամյան Ս.Ս., Ավակիմյան Ջ.Ա., Ստեփանյան Հ.Մ. <i>(3,3-Դիմեթիլ-2-ցիան-3,4-դի-հիդրոնավթալին-1-իլ)ֆենիլկարբամատի սինթեզը և փոխարկումները</i>	204
Հարությունյան Ա.Գ., Գևորգյան Բ.Ա., Գալստյան Մ.Վ., Բունիաթյան Ժ.Մ., Մուրադյան Ռ.Ե., Գասպարյան Ս.Պ. <i>2-Տեղակալված-5,7-դիբրոպրոպիլ- և 7-իզոպրոպիլ-5-մեթիլ-1,3-դիազաադամանտանների սինթեզը և նրանց հակաօքսիդանտային հատկությունների ուսումնասիրությունը</i>	214
Հովակիմյան Ջ.Հ. <i>(E)-(β-արոիլվինիլ)արիֆենիլֆոսֆոնիտում բրոմիդների հետ 2,4-դինիտրոֆենիլհիդրազինի ռեակցիաների ուսումնասիրությունը</i>	228

Քիմիական տեխնոլոգիա

Աղաջանյան Ա.Ե., Սարիբեկյան Ժ.Ն., Հովհաննիսյան Գ.Ժ., Եղյան Կ.Ի., Սադյան Ա.Ս. <i>Իոնափոխանակային և էլեկտրադիալիզի եղանակներով պրոլինի կուլտուրալ հեղուկի աղազրկման պրոցեսի ուսումնասիրությունը</i>	233
--	-----

Նամակներ խմբագրությանը

Հարությունյան Ա.Ա., Ղուկասյան Գ.Տ., Փանոսյան Հ.Ա., Դանագուլյան Գ.Հ. <i>Նոր ճկուն համակարգեր բիս-ստիրիլսինազոլինների հիման վրա</i>	249
---	-----

Կանոններ հեղինակների համար	254
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

<i>Мхитарян А.С., Папанян З.Х., Габриелян Л.С., Маркарян Ш.А.</i> Теоретический расчет энтропии и теплоемкости диалкилсульфонов в газовой фазе.....	13
<i>Григорьян Е.Г., Ниазян О.М.</i> ДТА/ТГ исследование системы нитрат никеля – глицин в неизотермических условиях.....	23
<i>Мхитарян А.С.</i> Квантово-химическое исследование комплекса хлорид лития/этилметилсульфон с помощью ограниченного метода Хартри-Фока	33
<i>Давтян Д.А.</i> Микроволновый синтез диборида марганца.....	39
<i>Бегларян А.А., Меликян С.А., Зулумян Н.О., Терзян А.М., Исаакян А.Р.</i> Исследование взаимодействия гидроксида кальция с аморфными кремнеземами, осажденными из серпентинитов различного происхождения.....	45
<i>Гиносян А.В., Бадалян Г.Г., Арутюнян В.Р.</i> Изучение физико-химических параметров структуры йод-полимерных систем	52
<i>Геворгян С.А., Айрапетян С.С., Мартиросян Д.А.</i> Определение сорбционной емкости торфа по Sr, Zn и Fe.....	62
<i>Айрапетян Л.С., Айрапетян С.С., Микаелян А.А.</i> Влияние рН на Z-потенциал, распределение частиц по размерам и мутность раствора полиэлектролита Zetag 9014	68

Неорганическая химия

<i>Костанян А.К., Манукян А.Г., Саркисян К.А., Караханян Г.С.</i> Композиционные керамические материалы на основе титалита.....	83
---	----

Органическая и биорганическая химия

<i>Мичислав Макоша.</i> Нуклеофильное замещение в нитроаренах. Общий механизм.....	90
<i>Мардян З.З., Мкртчян А.Ф., Цатурян А.О., Сагян А.С.</i> Синтез энантиомерно обогащенной (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты и ее α -аллилзамещенного аналога	107
<i>Саакян Л.Ю.</i> Асимметрический синтез (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляной кислоты	117
<i>Айоцян С.С., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Кикоян Н.М., Конькова С.Г., Саргсян М.С.</i> О возможности протекания ретрореакции Михаэля при взаимодействии арилиденацетоуксусного эфира с амидами ацетоуксусной кислоты.	126
<i>Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Галстян А.С., Геворгян А., Лангер П.</i> Поведение γ -лактонов в реакции кросс-сочетания	140
<i>Манукян М.О., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С., Бабаханян А.В.</i> Синтез аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, и их антимикробные свойства.....	153

<i>Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Манвелян А.Р., Паносян Г.А., Галстян Л.Х.</i> Синтез и антирадикальная активность гидразонов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот.....	161
<i>Гукасян Г.Т., Арутюнян А.А., Данагулян Г.Г.</i> Новые стирилпроизводные пиримидинов и бициклических конденсированных пиримидинов с узловым атомом азота	173
<i>Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Оганесян Г.Ш., Буниатян Ж.М.</i> Избирательное N-, S-алкилирование 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов замещенными бензилхлоридами. Синтез, докинг анализ и антиоксидантная активность.....	181
<i>Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р.</i> Синтез новых производных тиено[2,3-b]-пирано[3,4-e]пиридина.....	196
<i>Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.</i> Синтез и превращения (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата.....	204
<i>Арутюнян А.Д., Геворкян К.А., Галстян М.В., Буниатян Ж.М., Мурадян Р.Е., Гаспарян С.П.</i> Синтез и изучение антиоксидантной активности 2-замещенных 5,7-диизопропил- и 7-изопропил-5-метил-1,3-диазаадамантанов	215
<i>Овакимян З.Г.</i> Исследование реакций (E)-(β-ароилвинил)трифенилфосфоний бромидов с 2,4-динитрофенилгидразином.....	228

Химическая технология

<i>Агаджанян А.Е., Сарибекян Ж.Н., Оганесян Г.Ж., Егиян К.И., Сагян А.С.</i> Изучение процесса обессоливания культуральной жидкости пролина с использованием методов ионного обмена и электродиализа	233
--	-----

Письма в редакцию

<i>Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г.</i> Новые гибкие структуры на основе бис-стирилхиназолинонов	249
---	-----

Правила для авторов	254
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

<i>Mkhitaryan A.S., Papanyan Z.K., Gabrielyan L.S., Markarian S.A.</i> Theoretical AB initio calculation of entropy and heat capacity of dialkylsulfones in the gas phase.....	13
<i>Grigoryan Y.G., Niazyan O.M.</i> DTA/TG study of nickel nitrate-glycine system in non-isothermal conditions	23
<i>Mkhitaryan A.S.</i> Quantum chemical study of complex of lithium chloride/ ethyl methyl sulfone by restricted Hartree-Fock method.....	33
<i>Davtyan D.H.</i> Synthesis of manganese diboride by microwave assisted method	39
<i>Beglaryan H.A., Melikyan S.A., Zulumyan N.H., Terzyan A.M., Isahakyan A.R.</i> Investigation of the interaction of calcium hydroxide with amorphous silica species precipitated from serpentinites having different origination	45
<i>Ginosyan A.V., Badalyan H.G., Harutyunyan V.R.</i> Study of the iodine-polymer complex structure physicochemical parameters	52
<i>Gevorgyan S.A., Hayrapetyan S.S., Martirosyan D.H.</i> Determination of sorption capacity of peat by Sr, Zn and Fe	62
<i>Hayrapetyan L.S., Hayrapetyan S.S., Mikaelyan A.A.</i> pH effects on Z-potential, particle size distribution and turbidity of polyelectrolyte solution Zetag 9014	68

Inorganic Chemistry

<i>Kostanyan A.K., Manukyan H.G., Sargsyan K.A., Karakhanyan G.S.</i> Ceramic composites based on tialite	83
---	----

Organic and Bioorganic Chemistry

<i>Mieczysław Małkośza.</i> Nucleophilic substitution in nitroarenes. General mechanism	90
<i>Mardiyani Z.Z., Mkrtychyan A.F., Tsaturyan A.O., Saghyani A.S.</i> Synthesis of enantiomerically enriched (S)-2-amino-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid and its α -allyl substituted analogue.....	107
<i>Sahakyan L.Yu.</i> Asymmetric synthesis of (2S,3S)-3-(2-thioxo-2,3-dihydrobenzimidazole-1-yl)-2-aminobutyric acid	117
<i>Hayotsyan S.S., Sargsyan A.A., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Kikoyan N.M., Konkova S.G., Sargsyan M.S.</i> On the possibility of Michael retroreaction at interaction of arylidenacetone with acetic acid amides	126
<i>Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Galstyan A.S., Gevorgyan A., Langer P.</i> Behavior of γ -lactones in the cross-coupling reaction.....	140
<i>Manukyan M.O., Barseghyan K.S., Gyulnazaryan A.Kh., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M., Minasyan N.S., Babakhanyan A.V.</i> Synthesis of ammonium salts containing substituted but-2-ynyl group and their antimicrobial properties	153
<i>Topuzyan V.O., Khalatyan M.M., Hovhannisyan A.A., Manvelyan A.R., Panosyan H.A., Galstyan L.Kh.</i> Synthesis and antiradical activity of hydrazones of N-substituted α,β -dehydroaminoacids	161

<i>Ghukasyan G., Arutyunyan A., Danagulyan G.</i> New styryl derivatives of pyrimidine and bicycle condensed pyrimidine with the node atom nitrogen.....	173
<i>Iradyan M.A., Iradyan N.S., Ambartcumyan A.A., Panosyan H.A., Hovhannisyan G.Sh., Buniatyan J.M.</i> Electoral N-, S-alkylation of 3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1h-1,2,4-triazol-5-thiones with substituted benzylchlorides. Synthesis, docking analysis and antioxidant activity.....	181
<i>Dabaeva V.V., Baghdasaryan M.R.</i> Synthesis of new derivatives of thieno[2,3-b]pyrano[3,4-e]pyridine.....	196
<i>Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.</i> Synthesis and transformations of (3,3-dimethyl-2-cyano-3,4-dihydronaphthalene-1-il)phenylcarbamate	204
<i>Harutyunyan A.D., Gevorkyan K.A., Galstyan M.V., Buniatyan J.M., Muradyan R.E., Gasparyan S.P.</i> Synthesis and study of antioxidant activity of 2-substituted 5,7-diisopropyl- and 5-isopropyl-1-methyl-1,3-diazaadamantanes	215
<i>Hovakimyan Z.H.</i> Reactions study (E)-(β-arylviny)triphenylphosphonium bromides with 2,4-dinitrophenylhydrazines	228

Chemical Technology

<i>Aghajanyan A.E., Saribekyan Zh.N., Hovhannisyan G.J., Yeghiyan K.I., Saghyan A.S.</i> Study of the process of desalting of proline culture liquid by ion exchange method and electrodialysis	233
---	-----

Letters to Editors

<i>Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Panosyan H.A., Danagulyan G.G.</i> New flexible structures based on bis-styrylquinazolines	249
---	-----

Rules for Authors	254
--------------------------------	-----