

ISSN 0545-9028



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍԱՏԱՆԻ ՆԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՆԱՅԱՍԱՏԱՆԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
АРМЕНИИ

CHEMICAL JOURNAL
OF ARMENIA

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՆԱՆԴԵՍ

ՆԱՏՈՐ **71** ТОМ

3

ՆԱՅԱՍԱՏԱՆԻ 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 ԿՈՒԵՔԻԱ

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 30.08.2018. Подписано к печати 30.09.2018.

Бумага фирменная. Набор компьютерный.

Печ. листов 11,6. Тираж 150. Заказ №75.

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

Цена договорная.



*Члену-корреспонденту Национальной Академии наук
Республики Армения, заместителю Главного
редактора “Химического журнала Армении”
Сурену Левоновичу Харатяну – 70 лет.*

*Поздравляем!
Желаем всего-всего наилучшего!*

ՍՈՒՐԵՆ ԼԵՎՈՆԻ ԽԱՌԱՏՅԱՆ

(ծննդյան 70-ամյակի առթիվ)

Այս տարի լրացավ ֆիզիկամաթեմատիկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ **Սուրեն Լևոնի Խառատյանի** 70 տարին:

Ս.Լ. Խառատյանը 1966 թ. ավարտել է Շամշադինի շրջանի Բերդի թիվ 1 միջնակարգ դպրոցը և ընդունվել ԵՊՀ քիմիայի ֆակուլտետ, որն ավարտել է 1971 թ.-ին: Նրա գիտական գործունեությունն սկսվել է դեռևս ուսանողական տարիներին (1970 թ.) ՀԽՍՀ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիայում: Համալսարանն ավարտելուց հետո, 1971թ. ընդունվել է Հայաստանի ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի լաբորատորիայի ասպիրանտուրան և գործուղվել ԽՍՀՄ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի Չեռնոգոլովկայի մասնաճյուղ՝ այրման և բոցավառման տեսության բնագավառի հայտնի մասնագետ պրոֆ. Ա.Գ. Մերժանովի լաբորատորիա: Ասպիրանտուրան ավարտելուց հետո 1975թ.-ից նա աշխատանքի է անցել ՀԽՍՀ ԳԱ Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտում, որտեղ 1977 թ. պաշտպանել է թեկնածուական ատենախոսություն, ստացել քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճան: 1977-1982 թթ. նույն ինստիտուտում եղել է «Այրման պրոցեսների թերմոդինամիկայի և կինետիկայի» հետազոտական խմբի ղեկավար, իսկ 1982 թ. մինչև հիմա՝ «Բարձրջերմաստիճանային ինքնատարածվող սինթեզի (ԲԻՍ) պրոցեսների կինետիկայի» լաբորատորիայի վարիչ: Իր գիտական աշխատանքների մի մասը՝ նվիրված պինդ ֆազի մասնակցությամբ ընթացող արագընթաց քիմիական ռեակցիաների մակրոկինետիկային, նա 1995 թ. ներկայացրել է ՌԳ ԳԱ Կառուցվածքային մակրոկինետիկայի ինստիտուտում և պաշտպանել դոկտորական ատենախոսություն, ստանալով ֆիզ.-մաթ. գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճան: 2006 թ. նրան շնորհվել է պրոֆեսորի կոչում, 2010 թ. ընտրվել է ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ:

Պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանի գիտական աշխատանքները վերաբերում են անօրգանական պինդ նյութերի մասնակցությամբ ընթացող բարձրջերմաստիճանային արագընթաց քիմիական ռեակցիաների մակրոկինետիկային, դրանց առանձնահատկություններին՝ իզոթերմ և ոչ իզոթերմ պայմաններում, ինչպես նաև հետերոգեն համակարգերում այրման ալիքի տարածման, այրման կոնդենսված արգասիքների քիմիական և ֆազային բաղադրության և կառուցվածքագոյացման օրինաչափությունների պարզաբանմանը:

Ս.Լ. Խառատյանի կողմից մշակվել ու տեսական հիմնավորում է ստացել պինդ-ֆազային այրման պրոցեսների քիմիական խթանման եղանակը, ձևակերպվել են այրման խթանիչներին ներկայացվող հիմնական պահանջները: Դա թույլ է տվել զգալիորեն ընդլայնել տեխնոլոգիական

այրման սինթետիկ հնարավորությունները, մասնավորապես, հնարավոր է դարձել ԲԻՍ պրոցեսներ կազմակերպել մի շարք թույլ էկզոթերմ համակարգերում ու առավել կառավարելի դարձնել այրման էքստրեմալ պայմաններում ընթացող քիմիական ռեակցիաների արգասիքների կառուցվածքագոյացման պրոցեսները:

ՀՀ ԳԱԱ Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտում նրա ղեկավարած լաբորատորիայում մշակվել են նոր կերամիկական ու կոմպոզիցիոն նյութերի լայն տեսականու ստացման ԲԻՍ տեխնոլոգիական պրոցեսներ, ինչպես նաև մի շարք արժեքավոր մետաղական փոշիների (այդ թվում՝ կոբալտ, միկել, պոլիմձ, մոլիբդեն, ինտերմետաղական նյութեր) ստացման արդյունավետ եղանակներ:

Վերջին տարիների նրա աշխատանքներում մեծ ուշադրություն է դարձվում քիմիական ռեակցիաների կինետիկայի առանձնահատկություններին ոչ իզոթերմ պայմաններում և տաքացման արագության ազդեցությանը ռեակցիայի մեխանիզմի վրա: Այդ խնդիրների ուսումնասիրման համար նախագծվել և պատրաստվել են նոր սերնդի էլեկտրաթեմոգրաֆիական սարքավորումներ՝ էլեկտրոնային կառավարման ֆունկցիոնալ լայն հնարավորություններով և համապատասխան ծրագրային ապահովումով Windows միջավայրում: Մի շարք հետերոգեն ռեակցիաների օրինակով ցույց է տրվել, որ տաքացման արագությունը որոշիչ դեր ունի ռեակցիայի ընթանալու մեխանիզմի ու կինետիկայի, ինչպես նաև պինդ արգասիքների միկրոկառուցվածքի ձևավորման համար:

Պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանը միջազգային ճանաչում ունեցող գիտնական է, նա 400-ից ավելի գիտական աշխատանքների հեղինակ է: Նրա գիտական հոդվածներից ավելի քան 100-ը տպագրվել են միջազգային բարձր վարկանիշ ունեցող ամսագրերում: Մեծ թվով զեկուցումներ է կարդացել տարբեր երկրներում կազմակերպված միջազգային գիտաժողովներում ու սեմինարներում (ԱՄՆ, Չինաստան, Իտալիա, Իսպանիա, Ֆրանսիա, Իսրայել, Հունաստան, Լեհաստան, Ռուսաստան և այլն): Վերջին 20 տարիների ընթացքում նրա ղեկավարած գիտական խումբը քիմիայի և նյութաբանության բնագավառում միջազգային հիմնադրամների կողմից հայտարարված մրցույթներում շահել է մեկ տասնյակից ավելի դրամաշնորհներ:

Մեծ է պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանի վաստակը երիտասարդ կադրերի պատրաստման գործում: 1998 թվականից նա դասախոսություններ է կարդում ԵՊՀ Քիմիայի ֆակուլտետում: Մեծ թվով ուսանողներ ուսումնառության տարիներին նրա աջակցությամբ ներգրավվել են գիտական հետազոտություններում, որոնց արդյունքները պարբերաբար զեկուցվել են հանրապետական ու միջազգային գիտաժողովներում: Նա ղեկավարել է մոտ 30 մագիստրոսական և 50-ից ավելի դիպլոմային ու ավարտական աշխատանքներ: Այդ գործընթացների արդյունքում պատրաստվել են բարձր

որակավորում ունեցող երիտասարդ գիտական կադրեր, որոնց մի մասը համալրել է Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտի նրա ղեկավարած լաբորատորիան, ինչպես նաև աշխատում են արտերկրի առաջատար գիտական կենտրոններում: Նրա ղեկավարությամբ պաշտպանվել են 14 թեկնածուական ատենախոսություններ ֆիզիկական և անօրգանական քիմիայի մասնագիտություններով: Ներկայումս ղեկավարում է 2 ասպիրանտի և մեկ հայցորդի աշխատանք:

Իր գիտական գործունեության ընթացքում պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանն արժանացել է ՀՀ ԳԱԱ և ԿԳՆ պատվոգրերի և մեդալների, ՌԴ ԳԱ Չեռնոգոլովկայի գիտական կենտրոնի և ԲԻՍ միջազգային ասոցիացիայի դիպլոմի և մեդալի՝ գիտության ու կրթության բնագավառում ներդրման համար, 2008 թ. նրան շնորհվել է ՀՀ նախագահի մրցանակ բնագիտության բնագավառում:

Պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանը ակտիվորեն զբաղվում է նաև գիտակազմակերպչական գործունեությամբ: Նա որպես կազմկոմիտեի անդամ ակտիվ մասնակցություն է ունեցել մի շարք միջազգային գիտաժողովների կազմակերպմանը: Գրանցից են ԲԻՍ պրոցեսներին նվիրված 14 միջազգային գիտաժողովները (1991-2017թթ.), CIMTEC միջազգային կերամիկական կոնգրեսները (Իտալիա, 2006, 2010, 2014, 2016, 2018), հայ-իսրայելական գիտաժողովը (Հայաստան, 2005), «Ոչ իզոթերմ երևույթներ և պրոցեսներ» միջազգային գիտաժողովը (Հայաստան, 2006): Նա հանդիսանում է Intern. Journal of SHS միջազգային ամսագրի խմբագրական կոլեգիայի անդամ (1995թ.-ից), «Տեխնոլոգիական այրում և նյութաբանություն» Հիմնադրամի հիմնադիր անդամ և գործադիր տնօրեն (2004-2012), ԲԻՍ միջազգային ասոցիացիայի հիմնադիր խորհրդի անդամ և Հայաստանի ներկայացուցիչ (2003թ.-ից), «Հայաստանի քիմիական հանդեսի» գլխավոր խմբագրի տեղակալ (2008 թ.-ից):

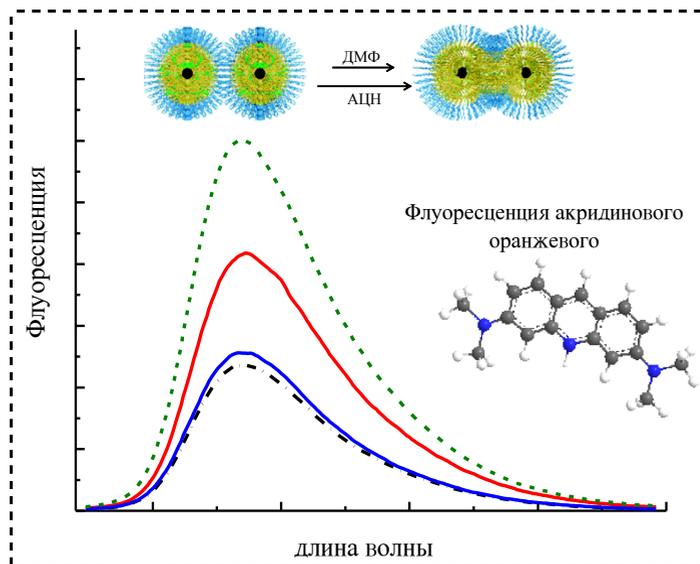
Ներկայումս ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, պրոֆ. Ս.Լ. Խառատյանը իր ղեկավարած գիտական խմբերով հաջողությամբ շարունակում է Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտում և Երևանի պետական համալսարանում զարգացնել բարձրջերմաստիճանային ինքնատարածվող սինթեզի ուղղությամբ տարվող գիտական և կիրառական նշանակության աշխատանքները:

Մ ԳԱԱ «Քիմիական և Երկրի մասին գիտությունների» բաժանմունքը, Մ ԳԱԱ Ա.Բ. Նալբանդյանի անվ. Քիմիական ֆիզիկայի ինստիտուտը, «Նայասրանի քիմիական հանդեսի» խմբագրական կոլեգիան և հանրապետության քիմիական հասարակությունը սրբանց շնորհավորում են Սուրեն Լևոնի Խառատյանին հորեկյանի առթիվ՝ մատուցելով նրան անսպառ եռանդ, ակրիվ արեղծագործական աշխատանք և բարօրություն:

ГРАФИЧЕСКИЕ РЕФЕРАТЫ

Объемные свойства обращенной мицеллярной системы *n*-гептан – бис-(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия – полярная фаза (вода+диметилформамид (или ацетонитрил))

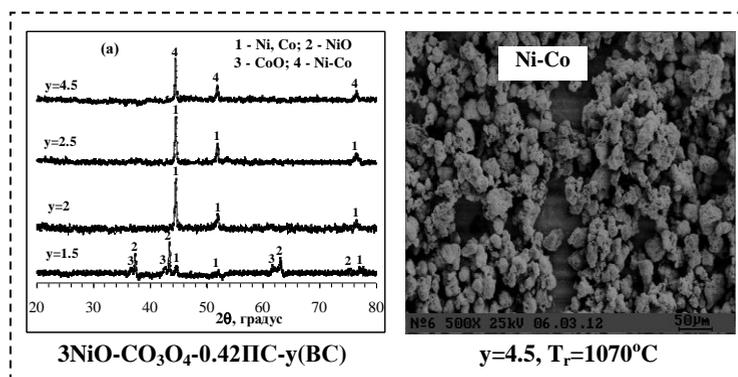
Г. А. Шагинян
Ш. А. Маркарян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 280

Совместное восстановление оксидов никеля и кобальта в режиме горения и получение сплавов Ni-Co

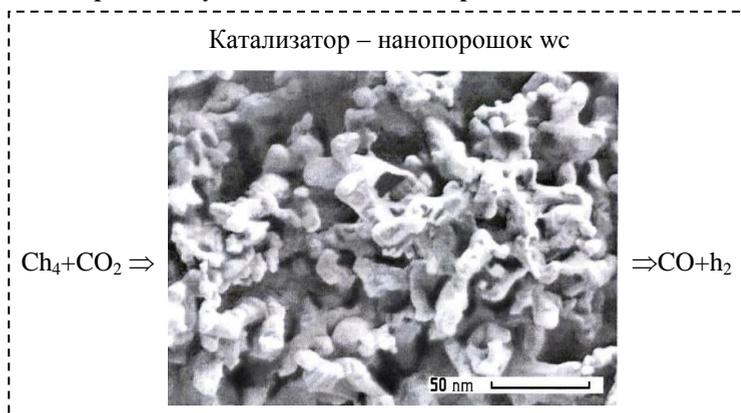
Л. С. Абовян
А. В. Киракосян
А. Г. Заргарян
С. Л. Харатян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 292

Влияние метода получения карбида вольфрама на его каталитическую активность в реакции углекислотной конверсии метана

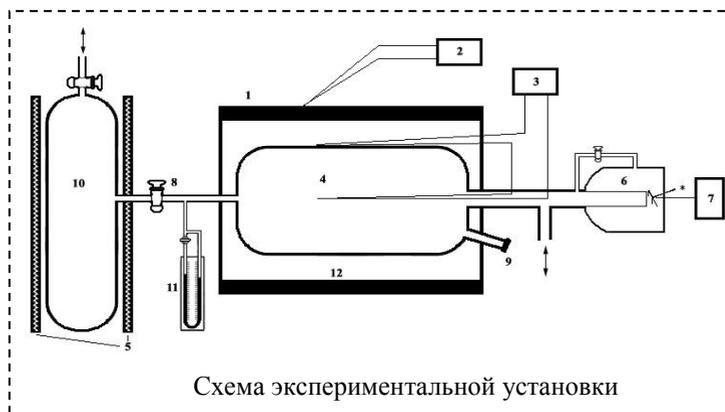
Р. Р. Григорян
С. Д. Арсентьев
С. Г. Алоян
В. Р. Арутюнян
Л. А. Тавадян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 303

Сравнительные характеристики низкотемпературного горения пропана, нормального гексана и циклогексана в области холодных пламён

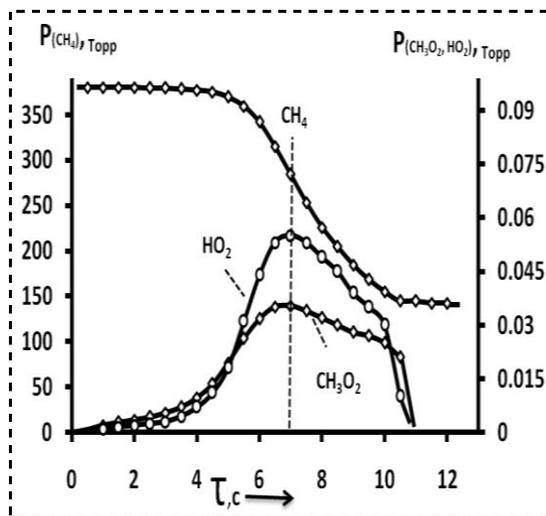
П. С. Гукасян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 315

Кинетический анализ механизма радикально-цепного процесса окисления метана на основе набора всех возможных элементарных реакций

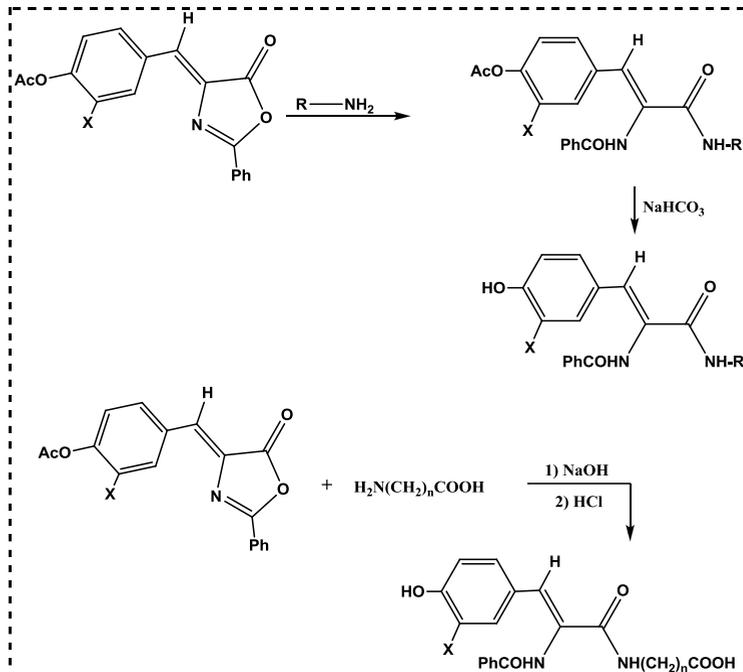
А. А. Мангашян
Э. М. Макарян
М. А. Эвинян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 323

**Синтез и антирадикальные свойства некоторых амидов и пептидов
N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина**

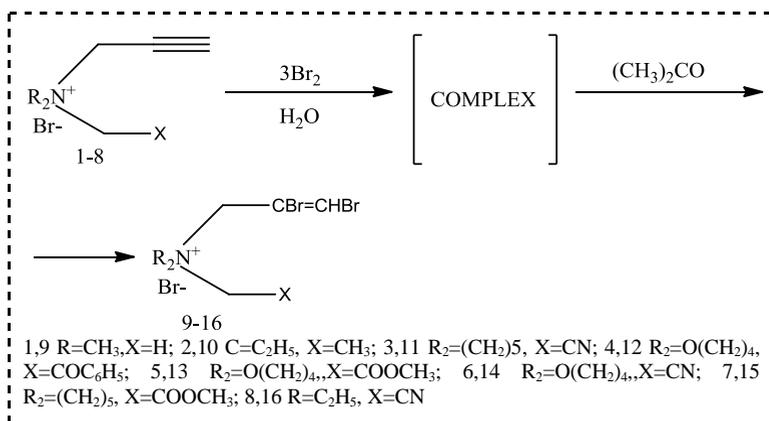
М. М. Халатян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 341

Бромирование аммониевых солей, содержащих проп-2-ин-1-ильную группу

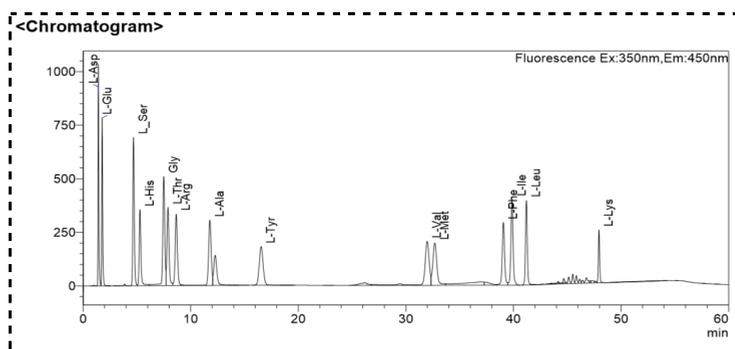
А. Х. Гюльназарян
Т. А. Саакян
А. Б. Еремян
Г. М. Мурадян
Р. А. Тамазян
А. Г. Айвазян
Г. А. Паносян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 352

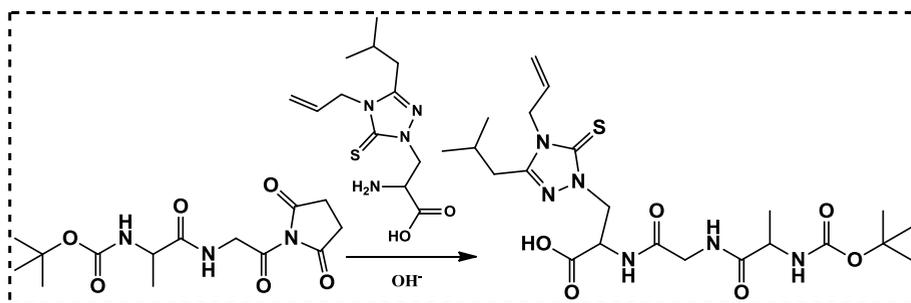
Определение аминокислотного состава некоторых растений, произрастающих на территории Армении, методом получения их орто-фталальдегидных производных

А. О. Цатурян
Э. В. Минасян
А. С. Дадаян
Л. А. Степанян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 359

Синтез N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланилглицил-(S)-β-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланина и изучение воздействия трипептида на электрическую активность нейронов черной субстанции в условиях модели болезни Паркинсона

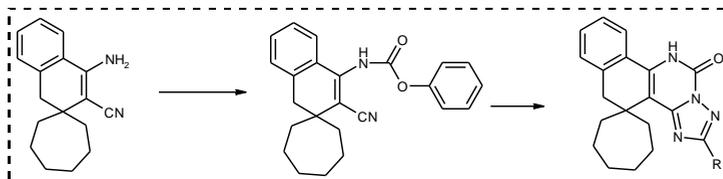


Ю. М. Дангян
Т. О. Саргсян
С. М. Джамгарян
Э. А. Гюлумян
М. В. Погосян
Г. А. Паносян
Дж. С. Саргсян
А. С. Сагян

Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 368

Синтез и некоторые превращения 4'-амино-1'H-спиро[циклопептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила

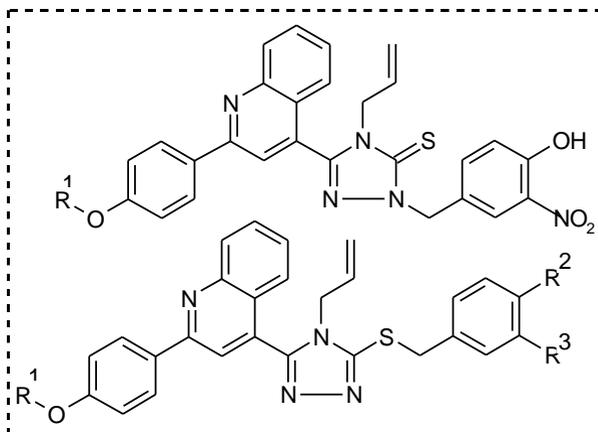
А. И. Маркосян
К. К. Айрапетян
С. А. Габриелян
С. С. Мамян
Ф. Г. Арсенян
Дж. А. Авакимян
Р. Е. Мурадян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 377

Избирательное N-, S-алкилирование 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов замещенными бензилхлоридами.
Синтез, докинг анализ и цитотоксическое действие

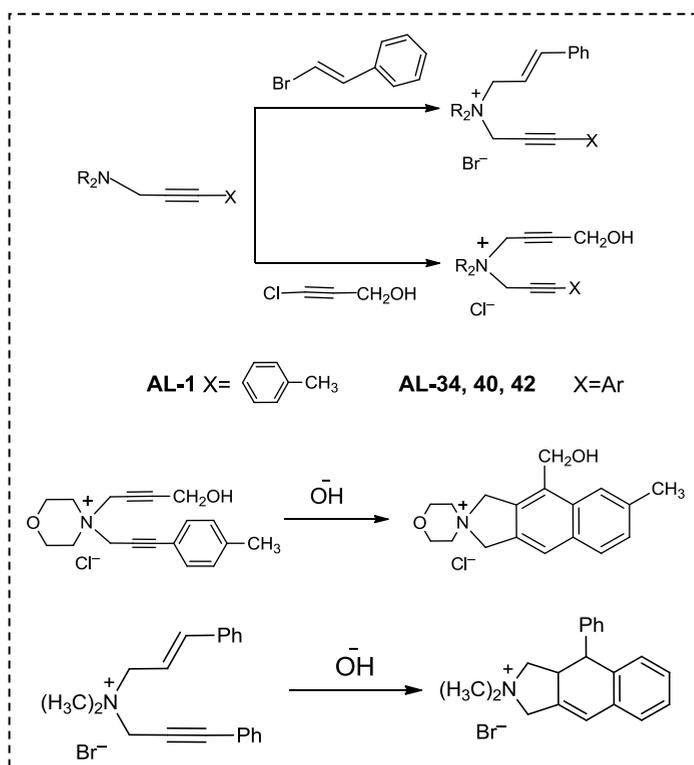
М. А. Ирадян
 Н. С. Ирадян
 А. А. Амбарцумян
 Г. А. Паносян
 Р. А. Тамазян
 А. Г. Айвазян
 Г. Ш. Оганесян
 Р. Алвес Де Суса
 В. А. Саканян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 389

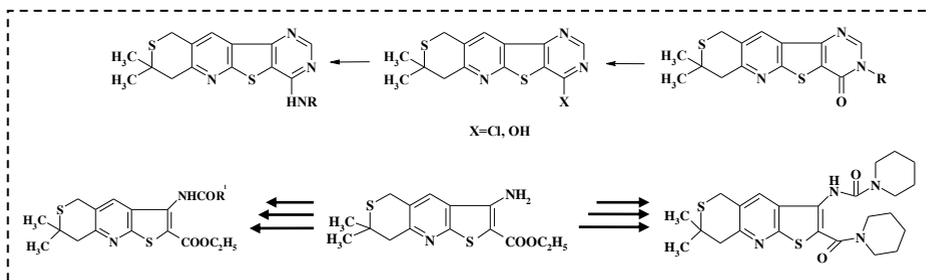
Действие азотсодержащих соединений на процесс липидной пероксидации

С. С. Овакимян
 Э. О. Чухаджян
 Л. В. Айрапетян
 А. Г. Мелконян
 Н. А. Пагутян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 407

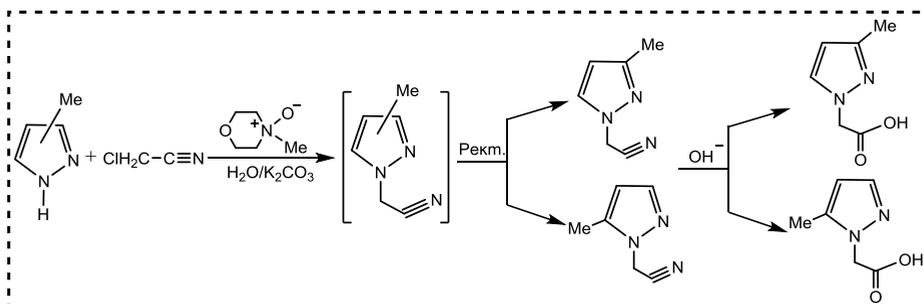
**Синтез и противосудорожная активность новых производных
тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина**



В. В. Дабаева
М. Р. Багдасарян
И. А. Джагацпаян
И. М. Назарян
А. Г. Акопян

Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 413

**Алкилирование 3-метилпиразола хлорацетонитрилом в системе НМО/Н₂О
и гидролиз полученных индивидуальных изомеров**

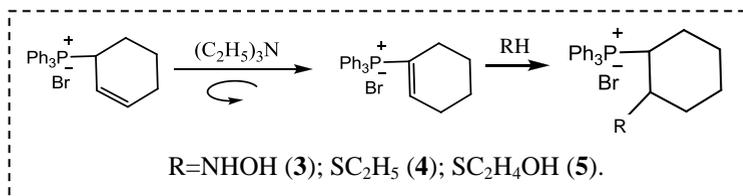


Г. Б. Закарян

Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 422

Synthesis and peculiarities in the reactions of cyclohex-2-enyltriphenylphosphonium bromide with SH- and NH-containing compounds

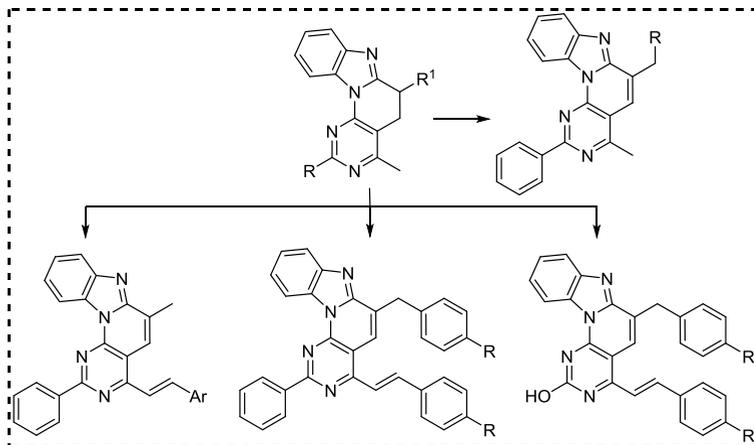
M. Zh. Ovakimyan
G. Ts. Gasparyan
A. S. Poghosyan
A. S. Bichakhchyan
L. V. Derdzyan
R. A. Tamazyan
A. G. Aivazyan



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 428

Синтез протяженных π-конъюгированных систем на основе бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина

A. A. Арутюнян
Г. Т. Гукасян
Г. Г. Данагулян



Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 434

ОБЩАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 544.038 + 544.77.022.532

ОБЪЕМНЫЕ СВОЙСТВА ОБРАЩЕННОЙ МИЦЕЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ *n*-ГЕПТАН – БИС-(2-ЭТИЛГЕКСИЛ) СУЛЬФОСУКЦИНАТ НАТРИЯ – ПОЛЯРНАЯ ФАЗА (ВОДА+ДИМЕТИЛФОРМАМИД (ИЛИ АЦЕТОНИТРИЛ))

Г. А. ШАГИНЯН и Ш. А. МАРКАРЯН

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

Поступило 10 IV 2018

Методом денситометрии исследованы мицеллярные системы *n*-гептан–бис-(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия (АОТ)–полярная фаза при температурах 298.15 и 308.15 К. В качестве полярной фазы были использованы водные растворы диметилформамида (ДМФ) и ацетонитрила (АЦН) при разных содержаниях полярного органического растворителя. С помощью значений плотности вычислены кажущиеся объемы (ϕV) полярной фазы. Результаты показали, что в присутствии ДМФ и АЦН ϕV уменьшается с повышением концентрации АОТ, и имеет место развитие межмицеллярных взаимодействий, приводящее к образованию мицеллярных агрегатов. Образование мицеллярных агрегатов доказано на основании измерения флуоресцентной анизотропии (r) молекулярной пробы. Полученные данные сравнивались с таковыми, полученными для мицеллярных систем *n*-гептан–АОТ–вода+диметилсульфоксид (ДМСО) и *n*-гептан–АОТ–вода+диэтилсульфоксид (ДЭСО). Было показано, что при наличии в мицеллярном ядре ДМФ или АЦН межмицеллярные взаимодействия становятся сильнее.

Рис. 3, табл. 4, библиографические ссылки 30.

Обращенные мицеллярные системы и микроэмульсии типа вода-в-масле находятся в центре внимания исследователей благодаря их способности растворять гидрофильные вещества в органических растворителях. Эти системы являются соответствующей средой и представляют собой "микрореакторы" для проведения разных химических и биохими-

ческих реакций, в которых участвуют гидрофильные и гидрофобные реагенты. В исследованиях таких систем в большинстве случаев в качестве полярной фазы используется вода. Среди поверхностно-активных веществ (ПАВ), образующих обращенные мицеллы, чаще используется бис-(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия – аэрозоль ОТ (АОТ) (схема а) [1-3]. АОТ способен солюбилизовать большое количество воды до $W = 40-60$ ($W = [H_2O]/[АОТ]$) в зависимости от неполярного растворителя [4].

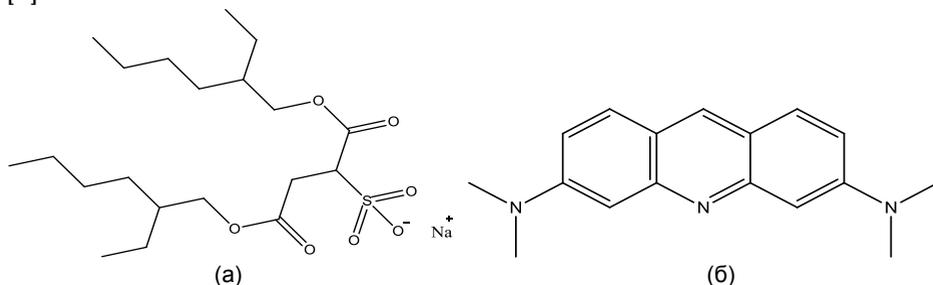


Схема. Молекулярные структуры АОТ (а) и основания АО (б).

Обращенные мицеллы могут также сформироваться при использовании других полярных растворителей, которые должны иметь большую диэлектрическую постоянную и очень низкую растворимость в углеводородном растворителе [5]. Такие системы представляют большой интерес, т. к. большинство органических реагентов мало растворимо в воде. В результате использование неводных растворителей приводит к повышению растворимости и реакционной способности реагентов в гетерогенных системах. В качестве полярной фазы разными исследователями были использованы такие растворители, как глицерин, формид (ФА), диметилформамид (ДМФ), диметилацетамид (ДМА), диметилсульфоксид (ДМСО), метанол (MeOH), ацетонитрил (АЦН) и др. [6]. Однако во всех этих исследованиях получены неводные микроэмульсии, т. к. в качестве полярной фазы использовался только полярный органический растворитель. Наша задача – исследовать влияние полярного органического растворителя на свойства водных микроэмульсий.

Плотность и объемные свойства являются важными термодинамическими параметрами. Исследования объемных свойств (кажущийся объем, парциальный объем и т.д.) растворов электролитов и неэлектролитов дают ценную информацию относительно взаимодействий как между молекулами растворителя и растворенного вещества, так и между молекулами самого растворителя. Особое значение имеет выявление природы взаимодействий между молекулами воды и ионов, имеющих неполярные группы, которые влияют на структурные свойства воды [7,8]. В работах [9-12] на основании измерения плотности исследованы объемные свойства мицеллярных растворов. Однако во всех этих рабо-

тах в качестве полярной фазы используется вода, в то время как исследования мицеллярных систем, где в качестве полярной фазы используется смесь полярных растворителей, немногочисленны.

В данной статье в качестве полярной фазы используется раствор воды и органического растворителя, в частности, ДМФ и АЦН. Нами были исследованы плотность и кажущийся объем мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМФ и *n*-гептан – АОТ – вода + АЦН в зависимости от концентрации АОТ при температурах 298.15 и 308.15 К. В качестве полярных органических растворителей использовались полярные апротонные растворители ДМФ и АЦН, поскольку они сильно взаимодействуют с водой [13,14], а их растворимость в углеводородном растворителе незначительна. Кроме того, они являются одними из самых распространенных органических растворителей, формирующих обращенные мицеллярные системы.

Для более основательного и подробного объяснения полученных данных была также исследована микросреда в мицеллярном ядре с помощью флуоресцентной анизотропии. Для измерения анизотропии в качестве молекулярной пробы использовалось основание акридинового оранжевого (АОВ) (схема б). Наш выбор обоснован тем, что акридиновый оранжевый (АО) имеет большую чувствительность ко многим свойствам, которые находятся в центре внимания при исследовании обращенных мицелл, такие, как микрополярность, микровязкость и жесткость поверхности мицелл. Известно, что с помощью флуоресцентной анизотропии можно получить важную информацию относительно микровязкости среды, которая находится вокруг молекул флуоресцентной пробы. Когда молекулы красителя связываются с противоположно заряженными мицеллами, микровязкость на поверхности значительно меняется [15]. В данной работе с помощью интенсивности флуоресценции АО вычислены значения анизотропии мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМФ (АЦН). Полученные данные сравнивались с таковыми, полученными нами ранее для обращенных мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМСО [16] и *n*-гептан – АОТ – вода + диэтилсульфоксид (ДЭСО) [17].

Экспериментальная часть

Материалы. В работе использовались бис-(2-этилгексил)сульфосукцинат натрия (АОТ 98%), ацетонитрил (АЦН 99.8%) и основание акридинового оранжевого (АОВ) фирмы Sigma-Aldrich (США), *N,N*-диметилформамид (ДМФ 99%) фирмы Sigma (США) и *n*-гептан фирмы Mascochem (Голландия). В работе была использована бидистиллированная вода с электропроводимостью менее, чем $2 \mu\text{C}/\text{cm}$ при 298.15 К.

Приготовление растворов. Обращенные мицеллярные системы были приготовлены путем растворения определенного количества АОТ в *n*-гептане и добавления растворов воды и полярного органического растворителя к смеси АОТ-*n*-гептан. Измерения плотностей системы проводились при постоянной степени гидратации АОТ ($W = [\text{полярная фаза}]/[\text{АОТ}] = 10$), концентрационном интервале АОТ от 0.106 до 1.912 моль/кг и температурах 298.15 и 308.15 К. Для измерения флуоресцентной анизотропии концентрация АОТ сохранялась неизменной и равной 0.106 моль/кг, степень гидратации изменялась от 2 до 25 при температуре 298.15 К. АОТ был растворен в *n*-гептане, и необходимая концентрация была получена путем разбавления (1.2×10^{-5} моль/л). В качестве полярной фазы использовались растворы вода + ДМФ и вода + АЦН с объемными соотношениями 5/1; 1/1; 1/3 (вода/ДМФ и вода/АЦН) и 1/5 (вода/ДМФ). Концентрационные ограничения во всех случаях связаны с появлением мутности в растворах.

Методы исследования. Измерения плотностей мицеллярных систем проводились с помощью колебательно-резонансного денсиметра "Anton Paar DMA 4500" с точностью $\pm 5.0 \times 10^{-2}$ кг/м³. Температура сохранялась неизменной с точностью ± 0.01 К.

Для измерения флуоресцентной анизотропии был использован спектрофотометр Varian "Cary Eclipse" с ручным поляризатором "Cary Eclipse" для анализаторов возбуждения и эмиссии. Длина волны возбуждения составляла 425 нм.

Анизотропия (r) вычислялась с помощью следующего уравнения:

$$r = \frac{I_{VV} - GI_{VH}}{I_{VV} + 2GI_{VH}},$$

где I_{VV} относится к интенсивности флуоресценции, когда поляризаторы возбуждения и эмиссии ориентированы вертикально; I_{VH} — интенсивность флуоресценции, когда поляризатор возбуждения ориентирован вертикально, а поляризатор эмиссии — горизонтально. G фактор определяется по следующему уравнению:

$$G = I_{HV} / I_{HH},$$

где I_{HV} и I_{HH} относятся к вышеуказанным параметрам при горизонтальной позиции поляризатора возбуждения [18].

Результаты и их обсуждения

Исследование объемных свойств. Для определения кажущегося объема (ϕV) полярных фаз вода + ДМФ и вода + АЦН были измерены плотности обращенных мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМФ и *n*-гептан – АОТ – вода + АЦН при температурах 298.15 и 308.15 К. Кажущийся молярный объем представляет собой разницу между объе-

мами раствора и чистого растворителя на 1 моль растворенного вещества [19]. ϕV вычисляется с помощью следующего уравнения (а) [20,21]:

$$\phi V_3 = \frac{M_3}{\rho} + \frac{\rho_1 - \rho}{\rho \cdot \rho_1} \left(\frac{M_2 m_2 + 1}{W \cdot m_2} \right), \quad (\text{а})$$

где M_3 – средняя молярная масса полярной фазы, M_2 – молярная масса ПАВ, m_2 – молярная концентрация ПАВ, ρ_1 и ρ – плотности систем *n*-гептан–АОТ и *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ (АЦН), соответственно. Очевидно, что для определения ϕV необходимо вычислить значения средней молярной массы полярных фаз: при объемных соотношениях 5/1, 1/1, 1/3 и 1/5 вода/ДМФ равняется соответственно 0.02046, 0.02842, 0.04067 и 0.04764 кг/моль, а при соотношениях 5/1, 1/1 и 1/3 вода/АЦН – соответственно 0.01949, 0.02390 и 0.02970 кг/моль. Значения плотности обращенных мицеллярных систем при температурах 298.15 и 308.15 К приведены в табл. 1 (для системы *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ) и в табл. 2 (для системы *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН). Из полученных данных следует, что значения плотности системы *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ при всех концентрациях АОТ больше по сравнению с таковыми системы *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН. С помощью уравнения (а) вычислены кажущиеся объемы полярных фаз. Зависимости кажущегося объема от концентрации АОТ при 298.15 К приведены на рис. 1 ((а) – *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ, (б) – *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН). Чтобы избежать повтора, в табл. 3 приведены значения ϕV всех систем только при 308.15 К. Из полученных данных следует, что кажущийся объем полярной фазы вода+ДМФ больше, по сравнению с объемом полярной фазы вода+АЦН. Более того, с повышением содержания органического растворителя разница между значениями ϕV увеличивается. Известно, что кажущийся объем представляет собой сумму четырех основных составляющих [22,23]:

$$\phi V^0 = V_{BB} + V_{пустота} - V_{сжатие},$$

где V_{BB} – объем Ван-дер-Ваальса, $V_{пустота}$ – объем, ассоциируемый с объемом пустого пространства, $V_{сжатие}$ – уменьшающий объем в результате взаимодействий с молекулами воды.

Полученный результат можно объяснить тем, что по сравнению с АЦН у ДМФ составляющая ($V_{BB} + V_{пустота}$) намного больше за счет размеров отдельных молекул, а $V_{сжатие}$ – меньше, поскольку в данном концентрационном интервале взаимодействие между молекулами воды и ДМФ намного слабее, чем взаимодействие между молекулами воды и АЦН [13,14]. С повышением концентраций ДМФ и АЦН вклад вышеупомянутых факторов становится значительнее, что и приводит к увеличению разницы между значениями кажущегося объема.

Таблица 1

**Плотности обращенной мицеллярной системы *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ
при разных объемных соотношениях вода/ДМФ
и температурах 298.15 и 308.15 К, W=10**

$m_{\text{АОТ}},$ моль/кг	$\rho \times 10^{-3}, \text{ кг/м}^3$			
	298.15 К	308.15 К	298.15 К	308.15 К
	5вода + 1ДМФ		1вода + 1ДМФ	
0.106	0.69628	0.68767	0.69611	0.68757
0.227	0.71342	0.70481	0.71402	0.70539
0.53	0.75149	0.74283	0.75042	0.74171
0.956	0.79519	0.78666	0.79375	0.78502
1.275	0.82248	0.81352	0.81821	0.80951
1.593	0.84322	0.83471	0.84101	0.83232
1.912	0.86201	0.85357	–	–
	1вода + 3ДМФ		1вода + 5ДМФ	
0.106	0.69600	0.68736	0.69595	0.68731
0.227	0.71312	0.70446	0.71270	0.70403
0.53	0.75122	0.74248	0.75080	0.74216
0.956	0.79210	0.78369	0.79168	0.78304
1.275	0.81674	0.80795	0.81623	0.80903

Таблица 2

**Плотности обращенной мицеллярной системы *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН
при разных объемных соотношениях вода/АЦН
и температурах 298.15 и 308.15 К, W=10**

$m_{\text{АОТ}},$ моль/кг	$\rho \times 10^{-3}, \text{ кг/м}^3$					
	298.15 К	308.15 К	298.15 К	308.15 К	298.15 К	308.15 К
	5вода + 1АЦН		1вода + 1АЦН		1вода + 3АЦН	
0.106	0.69568	0.68705	0.69452	0.68596	0.69386	0.68523
0.227	0.71320	0.70455	0.70989	0.70121	0.70898	0.70025
0.53	0.75036	0.74175	0.74543	0.73665	0.74273	0.73383
0.956	0.79193	0.78340	0.78699	0.77829	–	–
1.275	0.81713	0.80849	0.80867	0.79979	–	–
1.593	0.83899	0.83039	0.82922	0.82035	–	–
1.912	0.85668	0.84739	–	–	–	–

Значения кажущегося объема полярных фаз вода+ДМФ и вода+АЦН в зависимости от концентрации АОТ при разных объемных соотношениях вода/ДМФ (АЦН), $W=10$ и при 308.15 К

$m_{\text{АОТ}},$ моль/кг	$\phi V \times 10^6, \text{ м}^3/\text{моль}$			
	5вода + 1ДМФ	1вода + 1ДМФ	1вода + 3ДМФ	1вода + 5ДМФ
0.106	22.32	34.11	47.78	58.10
0.227	21.01	31.70	44.26	54.93
0.53	20.78	32.03	42.12	51.79
0.956	20.02	30.61	40.88	50.15
1.275	20.00	30.71	41.31	49.41
1.593	19.92	29.92	—	—
1.912	19.97	—	—	—
	5вода + 1АЦН	1вода + 1АЦН	1вода + 3АЦН	
0.106	22.23	30.99	39.45	
0.227	19.89	29.59	36.20	
0.53	19.97	28.31	34.90	
0.956	19.68	26.76	—	
1.275	19.90	27.33	—	
1.593	19.55	26.79	—	
1.912	19.83	—	—	

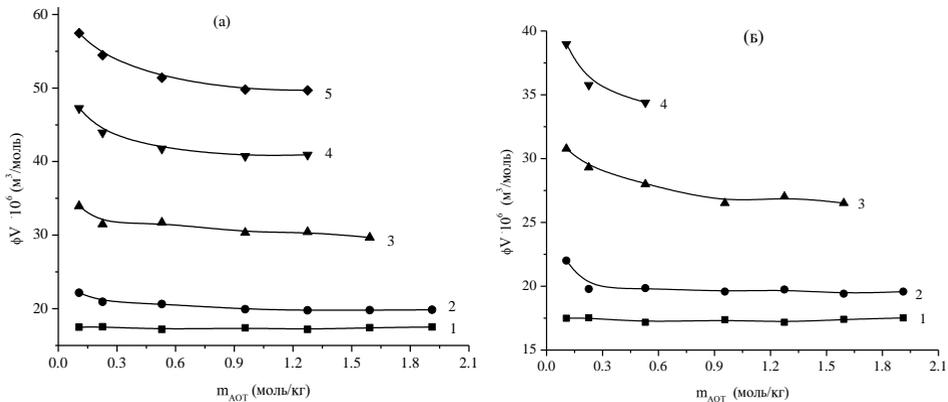


Рис. 1. Зависимость кажущегося объема полярной фазы мицеллярной системы *n*-гептан–АОТ–полярная фаза от молярной концентрации АОТ при 298.15 К и $W=10$. (а) 1 – вода [16], 2 – 5вода+1ДМФ (v/v), 3 – 1вода+1ДМФ (v/v), 4 – 1вода+3ДМФ (v/v), 5 – 1вода+5ДМФ (v/v); (б) 1 – вода [16], 2 – 5вода+1АЦН (v/v), 3 – 1вода+1АЦН (v/v), 4 – 1вода+3АЦН (v/v).

Из рис. 1 видно, что с повышением концентрации АОТ кажущиеся объемы полярных фаз вода + ДМФ и вода + АЦН резко уменьшаются по сравнению с водой. При малых концентрациях АОТ мицеллы имеют сферическую форму, что доказано измерением относительной вязкости [16,24]. Однако с повышением концентрации АОТ ϕV полярных фаз во-

да + ДМФ и вода + АЦН резко уменьшается по сравнению с водой, что можно объяснить межмицеллярными взаимодействиями и структурными изменениями. С повышением концентрации АОТ образуются мицеллярные агрегаты, и эффективный объем полярной фазы уменьшается [25]. Такое изменение наблюдалось и в случаях с ДМСО и ДЭСО, что объяснялось подобным образом [16,17].

Анизотропия флуоресценции АОВ в мицеллярных системах. Нами вычислена флуоресцентная анизотропия в мицеллярных системах, где в качестве молекулярной пробы было использовано основание АО. Для вычисления флуоресцентной анизотропии снимаются спектры флуоресценции при разных позициях поляризаторов возбуждения и эмиссии. Чтобы избежать ненужного повтора, на рис. 2 приведены спектры флуоресценции АО в мицеллярной системе *n*-гептан – АОТ – 5вода + 1ДМФ (v/v) при разных позициях поляризаторов, при температуре 298.15 К и *W* = 12.

Таблица 4

Значения флуоресцентной анизотропии АО в мицеллярных системах *n*-гептан–АОТ–вода [26], *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ и *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН в зависимости от *W* при температуре 298.15 К и разных соотношениях вода/ДМФ (АЦН)

W	Анизотропия (г)			
	вода	5вода + 1ДМФ	1вода + 1ДМФ	1вода + 3ДМФ
2	0.11105	0.09692	0.08808	0.08728
4	–	0.10020	0.09771	0.08676
6	–	0.09546	0.10009	0.09366
8	0.10855	0.09817	0.08692	0.09096
10	–	0.09088	0.08690	0.08433
12	–	0.09698	0.08124	–
15	0.10651	0.09735	–	–
20	0.10531	0.09127	–	–
25	0.09994	0.09389	–	–
	1вода + 8ДМФ	5вода + 1АЦН	1вода + 1АЦН	1вода + 3АЦН
2	0.07512	0.09143	0.09198	0.08365
4	0.08994	0.08554	0.08673	0.08174
6	0.08518	0.09237	0.08559	0.07903
8	0.08510	0.08133	0.06921	0.06840
10	0.07827	0.08089	0.07014	0.06546
12	–	0.08777	0.06621	0.06219
15	–	0.07305	0.06161	0.05243
20	–	0.07840	–	–
25	–	0.08622	–	–

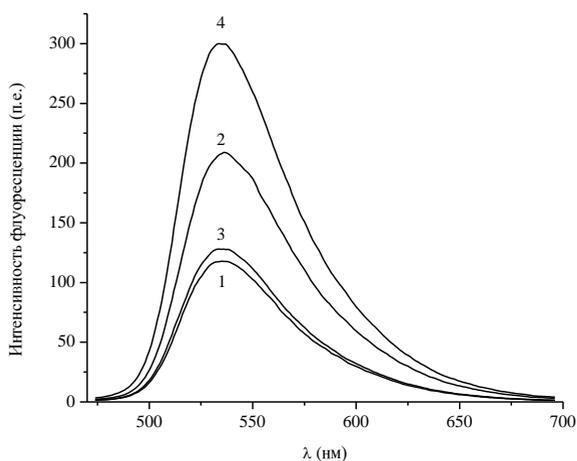


Рис. 2. Спектры флуоресценции АОВ в мицеллярной системе *n*-гептан–АОТ–5вода+1ДМФ при разных позициях поляризаторов (1-НН, 2-НV, 3-VН, 4-VV), при [АОТ]=0.106 моль/кг, 298.15 К и *W*=12.

В табл. 4 приведены значения анизотропии в зависимости от *W* для мицеллярных систем *n*-гептан–АОТ–вода [26], *n*-гептан–АОТ–вода+ДМФ и *n*-гептан–АОТ–вода+АЦН.

Как и в работе [26], так и в данном случае значения анизотропии АО в мицеллярной среде намного больше, чем значения в чистых растворителях (*n*-гептан, вода). Это означает, что микросреда вокруг АО в ядре обращенных мицелл сильно отличается от микросреды в растворителях. Надо отметить, что в работе [26] подробно описано местонахождение молекулярной пробы. Известно, что в присутствии даже незначительного количества воды (H^+ ионов) происходит протонирование АОВ с образованием ионов АОВН⁺. Протонирование АОВ в воде и влияние ДМСО на данный процесс подробно исследованы в работе [27]. Полученные результаты показали, что ДМСО предотвращает протонирование АОВ за счет сильного взаимодействия с водой. Ионы АОВН⁺ не растворимы в неполярном органическом растворителе и остаются внутри мицеллярного ядра [28]. Между позитивно заряженными молекулами красителя и отрицательно заряженными полярными группами АОТ может возникнуть притягательное электростатическое взаимодействие, что, в свою очередь, повлияет на значение анизотропии.

В присутствии ДМФ и АЦН значения *r* меньше по сравнению с водой. Кроме того, и в случае ДМФ, и в случае АЦН повышение концентрации полярного органического растворителя приводит к уменьшению анизотропии. В данном случае значительный вклад имеет вязкость растворителей, поскольку известно, что вязкость имеет большое влияние на значение *r*. У АЦН значение вязкости почти в три раза меньше, чем у ДМФ [29]. Это является основной причиной того, что значения анизотропии в присутствии АЦН меньше по сравнению с ДМФ. В результате свобода вращения молекул красителя становится больше, а твердость поверхности мицелл – меньше.

Данные, полученные с помощью измерения флуоресцентной анизотропии, подтверждают результаты, полученные от вычисления ϕV . Поскольку твердость мицеллярной поверхности в присутствии ДМФ и АЦН меньше, чем в их отсутствие, то можно утверждать, что в случае ДМФ и АЦН слияние мицелл в результате их столкновения и образование мицеллярных агрегатов происходит намного легче, поэтому с повышением концентрации АОТ уменьшение ϕV более подчеркнута. Кроме того, исследования показали, что притягательные взаимодействия между мицеллами, содержащими ДМФ, сильнее, чем между водными мицеллами [30].

Сравнение полученных данных с таковыми, полученными нами ранее для мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМСО [16] и *n*-гептан – АОТ – вода + ДЭСО [17], показало, что в случаях ДМФ и АЦН ϕV уменьшается сильнее по сравнению с ДМСО и ДЭСО (рис. 3). Кроме того, значения ϕV полярной фазы АЦН + вода уменьшаются сильнее по сравнению с объемом полярной фазы ДМФ + вода. Из этого можно предположить, что в присутствии ДМФ и, особенно, АЦН, межмицеллярное взаимодействие сильнее, чем в присутствии сульфоксидов. Исследование флуоресцентной анизотропии подтверждает наше предположение, т. к. значения r , следовательно, и твердость мицеллярной поверхности возрастают в следующем порядке содержания полярной фазы: АЦН + вода < ДМФ + вода < вода < ДМСО + вода < ДЭСО + вода.

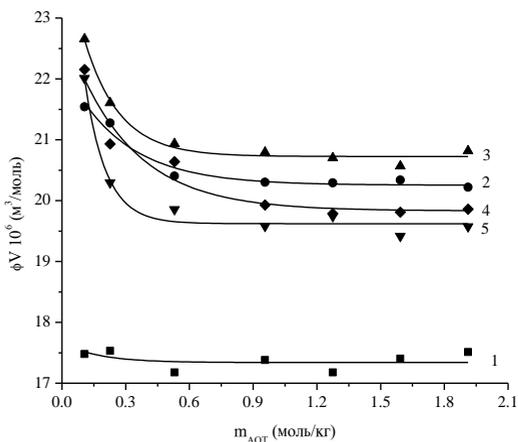


Рис. 3. Зависимость кажущегося объема полярной фазы от молярной концентрации АОТ при 298.15 К и $W=10$. 1 – *n*-гептан–АОТ–вода [16], 2 – *n*-гептан–АОТ–5вода+1ДМСО (v/v) [16], 3 – *n*-гептан–АОТ–5вода+1ДЭСО (v/v) [17], 4 – *n*-гептан–АОТ–5вода+1ДМФ (v/v), 5 – *n*-гептан–АОТ–5вода+1АЦН (v/v).

Таким образом, исследования обращенных мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМФ и *n*-гептан – АОТ – вода + АЦН показали, что при наличии в мицеллярном ядре полярных органических растворителей, а именно, ДМФ и АЦН, кажущийся объем полярной фазы увеличивается. Повышение концентрации АОТ как в случае ДМФ, так и АЦН, способствует образованию межмицеллярных агрегатов. Последнее было доказано на основании изучения микровязкости мицеллярного ядра с помощью флуоресцентной анизотропии АОВ. Сравнение ре-

зультатов, полученных в данной работе, с результатами, полученными ранее для мицеллярных систем *n*-гептан – АОТ – вода + ДМСО и *n*-гептан – АОТ – вода + ДЭСО, показало, что при наличии ДМФ и, особенно, АЦН, система более склонна к образованию мицеллярных агрегатов, чем при наличии сульфоксидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки РА.

Ն-ՆԵՊՏԱՆ-ՆԱՏՏՐԻՈՒՄԻ ԲԻՍ(2-ԷԹԻԼՆԵՔՍԻԼ) ՍՈՒԼՖՈՍՈՒԿՅԱՆԱՏ-ԲԵՎԵՆԱՅԻՆ ՖԱԶ (ՋՈՒՐ+ԴԻՄԵԹ-ԻԼՖՈՐՄԱՄԻԴ (ԿԱՄ ԱՅԵՏՈՆԻՏՐԻԼ)) ՇՐՋՎԱԾ ՄԻՅԵԼԱՅԻՆ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ԾԱՎԱԼԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Գ. Ա. ՇԱԽԻՆՅԱՆ և Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

298.15 և 308.15 Կ ջերմաստիճաններում խտաչափության միջոցով ուսումնասիրվել են *n*-Հեպտան - նատրիումի բիս(2-էթիլհեքսիլ)սուլֆոսուկցինատ (ԱՕՏ) - բևեռային ֆազ միցելային համակարգերը: Որպես բևեռային ֆազ կիրառվել են օրգանական բևեռային լուծիչի տարբեր պարունակությամբ դիմեթիլֆորմամիդի (ԴՄՖ) և ացետոնիտրիլի (ԱՑՆ) ջրային լուծույթները: Խտության արժեքների միջոցով որոշվել են բևեռային ֆազի թվաքայլ մոլային ծավալները (ϕV): Արդյունքները ցույց են տվել, որ ԴՄՖ-ի և ԱՑՆ-ի ներկայությամբ ԱՕՏ-ի կոնցենտրացիայի մեծացմանը զուգընթաց ϕV -ն նվազում է և տեղի են ունենում միջմիցելային փոխազդեցություններ, որոնք հանգեցնում են միցելային ագրեգատների առաջացմանը, որը ապացուցվել է մոլեկուլային նշանակրի ֆլուորեսցենցիայի անիզոտրոպիայի (r) չափման միջոցով: Ստացված տվյալները համեմատվել են *n*-Հեպտան - ԱՕՏ - ջուր+դիմեթիլսուլֆօքսիդ (ԴՄՍՕ) և *n*-Հեպտան - ԱՕՏ - ջուր+դիմեթիլսուլֆօքսիդ (ԴԷՍՕ) միցելային համակարգերի համար ստացված տվյալների հետ: Ցույց է տրվել, որ միցելային միջուկում ԴՄՖ-ի և ԱՑՆ-ի առկայության դեպքում միջմիցելային փոխազդեցությունները դառնում են ավելի ուժեղ:

VOLUMETRIC PROPERTIES OF *N*-HEPTANE-BIS-(2-ETHYLHEXYL) SULFOSUCCINATE SODIUM SALT – POLAR PHASE (WATER+DIMETHYL FORMAMIDE (OR ACETONITRILE)) REVERSE MICELLE SYSTEM

G. A. SHAHINYAN and Sh. A. MARKARIAN

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

Micellar systems of *n*-heptane-bis-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium salt – polar phase have been studied using densitometry at 298.15 and 308.15 K. Aqueous solutions of dimethylformamide (DMF) and acetonitrile (ACN) with different contents of polar organic solvent were used as polar phase. Apparent molar volumes (ϕV) of polar phase were calculated from density data. Results show that in the presence of DMF and ACN ϕV decreases with increase of AOT concentration and the intermicellar interactions occur resulting in the formation of micellar aggregates. The formation of micellar aggregates was proved via fluorescence anisotropy (r) measurement of a molecular probe. As a molecular probe, acridine orange base (AOB) was used. It is well known that

AOB is very sensitive to some properties of microenvironment such as micropolarity, microviscosity and rigidity of micellar interface. The obtained data were compared with those of micellar systems of *n*-heptane–AOT–water+dimethylsulfoxide (DMSO) and *n*-heptane–AOT–water+diethylsulfoxide (DESO). It was shown that in the presence of DMF or ACN in the micellar core the intermicellar interactions strengthen.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Wei J., Su B., Xing H., Bao Z., Yang Y., Ren Q.* // *Colloid Surface A*, 2012, v. 396, p. 213.
- [2] *Markarian S.A., Grigoryan J.D., Sargsyan H.R.* // *Int. J. Pharm.*, 2008, v. 353, p. 52.
- [3] *Еремин А.Н., Жавнерко Г.К., Агабеков В.Е.* // *Коллоидный журнал*, 2012, т. 74, №4, с. 465.
- [4] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *J. Colloid Interface Sci.*, 2006, v. 296, p. 356.
- [5] *Martino A., Kaler E.W.* // *J. Phys. Chem.*, 1990, v. 94, p. 1627.
- [6] *Correa N.M., Silber J.J., Riter R.E., Levinger N.E.* // *Chem. Rev.*, 2012, v. 112, p. 4569.
- [7] *Bahadur I., Deenadayalu N., Ramjugernath D.* // *Thermochim. Acta*, 2014, v. 577, p. 87.
- [8] *Jisha K.J., Singh D., Sharma G., Gardas R.* // *J. Mol. Liq.*, 2017, v. 231, p. 213.
- [9] *Wang X., Chen Z., Shen W.* // *Colloid Surface A*, 2017, v. 529, p. 893.
- [10] *Sharma K., Chauhan S.* // *Thermochim. Acta*, 2014, v. 578, p. 15.
- [11] *Кузнецов В.С., Усольцева Н.В., Жердев В.П., Быкова В.В.* // *Коллоидный журнал*, 2009, т. 71, №6, с. 766.
- [12] *Карцев В.И., Штыков С.И., Синева А.В., Цепулин В.В., Штыкова Л.С.* // *Коллоидный журнал*, 2003, т. 65, №3, с. 429.
- [13] *Bai T.-C., Yau J., Han S.-J.* // *J. Chem. Thermodyn.*, 1998, v. 30, p. 1347.
- [14] *Handa Y.P., Benson G.C.* // *J. Solution Chem.*, 1981, v. 10, №4, p. 291.
- [15] *Chakraborty M., Panda A.K.* // *Spectrochim. Acta A*, 2011, v. 81, p. 458.
- [16] *Маркарян Ш.А., Саркисян А.Р., Шагинян Г.А.* // *ЖФХ*, 2015, т. 89, №10, с. 1606.
- [17] *Shahinyan G.A., Sargsyan H.R., Kolker A.M., Markarian S.A.* // *Chem. J. Arm.*, 2016, v. 69, №4, p. 407.
- [18] *Bose D., Sarkar D., Girigoswami A., Mahata A., Grosh D., Chattopadhyay N.* // *J. Chem. Phys.*, 2009, v. 131, p. 114707-1.
- [19] *Krakowiak J., Wawer J., Farmas A.* // *J. Chem. Thermodyn.*, 2012, v. 54, p. 412.
- [20] *D'Aprano A., Donato I.D., Goffredi M., Liveri V.T.* // *J. Solution Chem.*, 1992, v. 21, №4, p. 323.
- [21] *Valero M., Sanchez F., Gomez-Herrera C., Lopez-Cornejo P.* // *Chem. Phys.*, 2008, v. 345, p. 65.
- [22] *Pal A., Kumar S.* // *J. Chem. Sci.*, 2005, v. 117, p. 267.
- [23] *Hossain M.F., Biswas T.K., Islam N.M., Huque M.E.* // *Monatsh. Chem.*, 2010, v. 141, p. 1297.
- [24] *Shahinyan G.A.* // *Proceedings of Yerevan State University. Chemical and Biological Sciences*, 2016, v. 2, p. 3.
- [25] *Rhodes M.* *Introduction to Particle Technology*. 2nd ed. John Wiley & Sons, 2008, p. 474.
- [26] *Shahinyan G.A., Markarian S.A.* // *Chem. J. Arm.*, 2016, v. 69, №1-2, p. 33.
- [27] *Markarian S.A., Shahinyan G.A.* // *Spectrochim. Acta A*, 2015, v. 151, p. 662.
- [28] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *Langmuir*, 2002, v. 18, p. 2039.
- [29] *Almanac, Analytical Tables and Product Overview*, Bryuker, 2011.
- [30] *Falcone R.D., Correa N.M., Biasutti M.A., Silber J.J.* // *Langmuir*, 2000, v. 16, p. 3070.

**СОВМЕСТНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОКСИДОВ НИКЕЛЯ И
КОБАЛЬТА В РЕЖИМЕ ГОРЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ СПЛАВОВ Ni-Co**

Л. С. АБОВЯН^а, А. В. КИРАКОСЯН^а, А. Г. ЗАРГАРЯН^а и С. Л. ХАРАТЯН^{а,б}

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

^б Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: larisa@ichph.sci.am

Поступило 16 V 2018

Исследована возможность получения сплавов Ni-Co в режиме горения при совместном восстановлении оксидов соответствующих металлов с использованием полистирола (ПС) в качестве восстановителя. Изучены закономерности горения системы $x\text{NiO-Co}_3\text{O}_4\text{-ПС-NH}_4\text{NO}_3$, определены химический и фазовый составы, а также микроструктуры конечных продуктов. Выявлены основные факторы, влияющие на закономерности горения и фазообразования. Определены пределы горения по содержанию различных компонентов в исходной смеси. Показано, что состав конечных продуктов и сплавов Ni-Co можно контролировать изменением соотношения компонентов и количества высококалорийной добавки ПС-NH₄NO₃ в исходной смеси. Определены оптимальные условия полного совместного восстановления оксидов и получения Ni-Co сплавов различного состава. Показано, что в зависимости от температуры горения металлы в конечных продуктах могут находиться в виде механической смеси или твердого раствора.

Рис. 6, библиографических ссылок 18.

Магнитные сплавы на основе никеля и кобальта отличаются превосходными механическими и магнитными свойствами, коррозионной стойкостью, устойчивостью при высоких температурах, что обуславливает их широкое применение в технике. Кобальт-никелевые сплавы применяются в электротехнике, авиационной и космической промышленности, а также в качестве эффективных катализаторов при гидрировании различных органических соединений, для глубокого окисления СО и различных углеводородов, углекислотной конверсии метана [1-5]. Методы получения металлов можно применить для сплавов при обес-

печении определенных условий проведения процесса. Сплавы Ni-Co получают путем совместного плавления или спекания металлов, осаждения из электролитов, сонохимическим синтезом (облучение ультразвуком высокой интенсивности), гидротермальным способом [5-8]. Основными недостатками традиционных технологий являются продолжительность, многостадийность и энергоемкость процесса. Этим недостатком лишен самораспространяющийся высокотемпературный синтез (СВС) или синтез в режиме горения [9,10], который за последние десятилетия признан одним из самых передовых методов получения различных неорганических соединений, металлов и сплавов.

В работе [11] впервые в качестве восстановителя в процессах СВС был применен полистирол (ПС) на примере восстановления оксида меди (II). В случае оксидов никеля и кобальта, для которых восстановление полистиролом является слабозкотермической реакцией, для повышения температуры и осуществления процесса в режиме горения в работе [12] была использована высококалорийная добавка, содержащая полистирол и сильный окислитель – NH_4NO_3 (Nt). В работах [13-16] исследована возможность совместного восстановления металлов из смеси соответствующих оксидов (CuO и Cu_2O , NiO и CuO , CuO и Co_xO_y) [13-15], а также получения порошка кобальта из сульфатного сырья ($\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в режиме двухстадийного горения [16] при использовании в качестве восстановителя полистирола, а также высококалорийной добавки.

Цель данной работы – исследование возможности получения сплавов Ni-Co в режиме горения при совместном восстановлении оксидов соответствующих металлов полистиролом.

Для решения поставленной задачи нами был применен метод теплового сопряжения химических реакций в волне СВС [17]. Этими реакциями являются практически теплонейтральные или слабозкотермические реакции $\text{NiO} + \text{ПС}$, $\text{Co}_3\text{O}_4 + \text{ПС}$ и сильноэкотермическая реакция $\text{NH}_4\text{NO}_3 + x\text{ПС}$ [12]. В этом случае ответственным за распространение волны горения является сильноэкотермическое взаимодействие $\text{NH}_4\text{NO}_3 + x\text{ПС}$ (высококалорийная смесь – ВС), за счет выделенного тепла которого протекают реакции $\text{NiO} + \text{ПС}$ и $\text{Co}_3\text{O}_4 + \text{ПС}$. Согласно результатам термодинамического анализа, оптимальным является интервал изменения соотношения $\text{ПС}/\text{NH}_4\text{NO}_3$ от 0.04 до 0.06. При таком соотношении реагентов достигается максимальная адиабатическая температура горения смеси $\text{NH}_4\text{NO}_3 + x\text{ПС}$ ($T_{\text{ад}} = 2000^\circ\text{C}$), причем продуктами сгорания являются исключительно газы (преимущественно N_2 , CO_2/CO , H_2O , H_2).

Исходя из вышесказанного в работе ставились следующие задачи:
а) исследование закономерностей горения в системе $x\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.06(4+x)\text{ПС}-y(\text{BC})$ в зависимости от состава исходной шихты (количе-

ства высококалорийной добавки — y , и относительного содержания оксида никеля — x); б) выявление состава конечных продуктов, а также пределов горения по количеству высококалорийной добавки в исходной смеси; в) определение оптимальных условий полного совместного восстановления оксидов и получения сплавов Ni-Co с различным содержанием никеля.

Выбор оптимальных режимов процесса проводился на основе предварительного термодинамического анализа исследуемой системы. Были рассчитаны адиабатические температуры горения и равновесные составы продуктов при вариации параметров исходной смеси (x и y).

Методика эксперимента

Эксперименты проводились в реакторе постоянного давления в среде азота (чистота 99.97%) при давлении 5 *атм*. Для приготовления исходных смесей использовались: порошок оксида кобальта (Co_3O_4) марки "ч.д.а." с размером частиц менее 50 *мкм*, порошок оксида никеля (NiO) марки "ч." с размером частиц менее 50 *мкм*, порошок полистирола марки ПСЭ-1 с размером частиц менее 10 *мкм* и гранулированный нитрат аммония (NH_4NO_3) с содержанием азота 35 масс.%. Порошки исходных компонентов тщательно перемешивались в фарфоровой ступке в течение 10-15 *мин* до получения однородной смеси. Из исходных смесей изготавливались цилиндрические образцы диаметром 20 и высотой 50-60 *мм* (свободная засыпка в бумажном стакане) и помещались в реактор. Реактор предварительно вакуумировался до остаточного давления 10^{-1} *мм рт ст*, продувался азотом, снова вакуумировался и затем заполнялся азотом до требуемого давления.

Инициирование горения смесей осуществлялось нагретой электрическим током нихромовой спиралью с верхнего торца образца. В качестве поджигающей использовалась смесь состава 15% KNO_3 + 85% Si. После полного сгорания образцов и остывания полученный продукт извлекался из реактора и изучался рентгенофазовым и электронно-микроскопическим методами анализа. Максимальные температуры горения (T_r) измерялись хромель-алюмелевой термопарой диаметром 0.2 *мм*. Среднее значение линейной скорости горения (U_r) определялось по сигналам нескольких термопар, заделанных в образец на определенном расстоянии друг от друга. Управление экспериментом и запись сигналов термопар осуществлялись с помощью подключенного к установке персонального компьютера.

Рентгенофазовый анализ сгоревших образцов проводился на дифрактометре "ДРОН-3.0", в котором источником излучения служила рентгеновская трубка с медным анодом (CuK_α , длина волны 1.54056 Å) при $U = 25$ *кВ* и $I = 10$ *мА*. Микроструктуры образцов изучались с по-

мощью растрового электронного микроскопа "BS-300". Одновременно определялась потеря массы сгоревших образцов (Δm), обусловленная удалением газообразных продуктов горения (CO , CO_2 , H_2O , N_2 и др.). Проверялось также наличие магнитных свойств продукта.

Результаты и их обсуждение

Термодинамический анализ системы $x\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.06(4+x)\text{ПС}-y(\text{BC})$.

Предварительный термодинамический анализ исследуемой системы осуществлялся с применением компьютерной программы "THERMO", разработанной в ИСМАН РФ [18]. Она позволяет рассчитать адиабатическую температуру горения системы и равновесный состав конечных продуктов (конденсированных и газообразных).

Термодинамический анализ системы $x\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.06(4+x)\text{ПС}-y(\text{BC})$ проводился в широком интервале изменений параметров x ($0 \leq x \leq 15$) и y ($0 \leq y \leq 10$).

На рис. 1 представлены результаты расчетов, полученные для системы $3\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.42\text{ПС}-y(\text{BC})$ в интервале изменения относительного количества высококалорийной добавки (y) от $y = 0$ до $y = 4$.

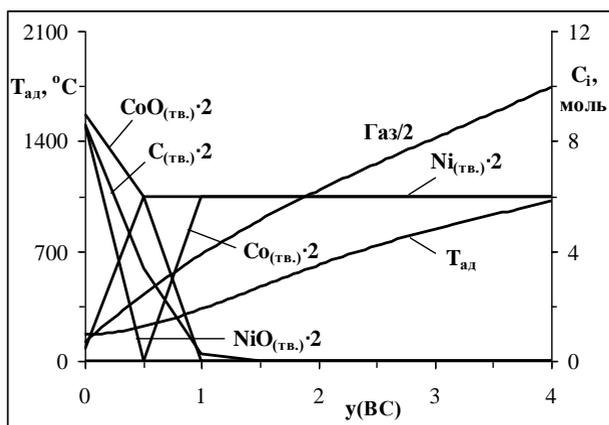


Рис. 1. Зависимости адиабатической температуры горения ($T_{ад}$) и равновесных концентраций конечных продуктов (C_i) от относительного содержания (BC) в исходной смеси (y) для системы $3\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.42\text{ПС}-y(\text{BC})$, $P_{\text{газ}}=5$ атм.

Как видно из рисунка, адиабатическая температура ($T_{ад}$) горения и равновесный состав продуктов существенным образом зависят от относительного количества высококалорийной добавки (y) в исходной смеси: увеличение значения параметра y приводит к значительному увеличению адиабатической температуры горения. Установлено, что полное совместное восстановление металлов наблюдается только при $y \geq 1$. При $y < 1$ среди конденсированных продуктов, кроме восстановленных металлов, содержатся также свободный углерод, оксиды никеля (NiO) и кобальта (CoO). Увеличение величины параметра y приводит также к значительному увеличению суммарного количества газообразных продуктов (CO , CO_2 , CH_4 , H_2 , H_2O и N_2). Термодинамически оптимальные

условия полного совместного восстановления оксидов в системе $3\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.42\text{ПС}-y(\text{BC})$ с целью получения сплава $3\text{Ni}-3\text{Co}$ в режиме горения лежат в интервале изменения параметра $2 \leq y \leq 4$, когда $T_{\text{ад}} > 700^\circ\text{C}$. При $y < 2$ наблюдается тенденция к быстрому снижению $T_{\text{ад}}$, что может привести к срыву горения и возникновению концентрационного предела горения (нижнего) по содержанию BC.

Аналогичные расчеты были проведены также для других соотношений оксидов в исходной смеси ($x = 1$ и 9 молей). На основании полученных результатов можно заключить, что в системе $x\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.06(4+x)\text{ПС}-y(\text{BC})$ для обеспечения высоких значений адиабатической температуры горения и полного восстановления металлов с увеличением значения параметра x наблюдается перемещение области значений параметра y в сторону высоких значений. Например, при $x = 1, 3, 9$ полное восстановление металлов наблюдается при $y > 0.67, 1, 2$, соответственно.

Термодинамические расчеты по влиянию изменения соотношения оксидов на $T_{\text{ад}}$ и равновесный состав конечных продуктов системы $x\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.06(4+x)\text{ПС}-y(\text{BC})$ были проведены при $y = 3$ (рис. 2). При выборе значения параметра y учитывались два обстоятельства: обеспечение сравнительно высокой адиабатической температуры горения и образование целевых конечных продуктов. Согласно результатам расчетов, в широком интервале изменения параметра x ($0 \leq x \leq 5$) наблюдается полное совместное восстановление обоих металлов: среди конденсированных продуктов присутствуют только никель и кобальт. Как видно из рис. 2, увеличение значения параметра x приводит к значительному уменьшению адиабатической температуры горения (с 1230 до 670°C) и значительному увеличению суммарного количества газообразных продуктов. Наблюдаемая сильная зависимость $T_{\text{ад}}$ от параметра x связана с тем, что экзотермический эффект процесса обусловлен в основном величиной доли сильноэкзотермической реакции в суммарном процессе, которая в данном случае уменьшается.

Таким образом, результаты термодинамического анализа по влиянию параметров x и y подтверждают возможность полного совместного восстановления оксидов никеля и кобальта полистиролом в режиме горения при любом соотношении оксидов металлов при наличии высококалорийной добавки в исходной смеси и позволяют выбирать термодинамически оптимальные условия для получения сплавов $\text{Ni}-\text{Co}$ с различным соотношением металлов.

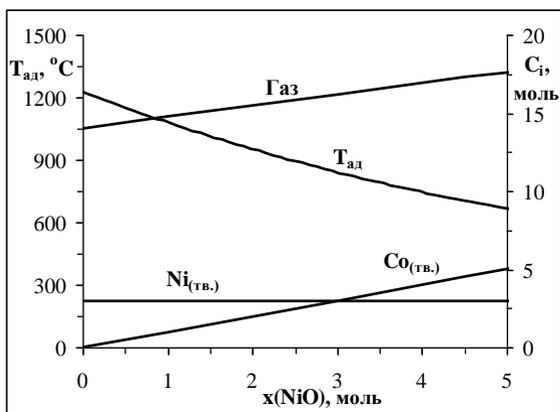


Рис. 2. Зависимости адиабатической температуры горения ($T_{ад}$) и равновесных концентраций конечных продуктов (C_i) от относительного количества оксида никеля (x) в исходной смеси для системы $xNiO-Co_3O_4-0.06(4+x)ПС-3(BC)$, $P_{газ}=5$ атм.

Закономерности горения системы $xNiO-Co_3O_4-0.06(4+x)ПС-y(BC)$. Для совместного восстановления металлов и получения сплавов Ni-Co с различным содержанием металлов экспериментально исследовались закономерности горения системы $xNiO-Co_3O_4-0.06(4+x)ПС-y(BC)$ в зависимости от соотношения оксидов металлов (x) и количества высококалорийной добавки (y) в исходной смеси. Получены зависимости температуры и скорости горения, а также потери массы образца от параметра x и y , определены химический и фазовый составы продуктов сгорания, исследованы микроструктуры конечных продуктов. Степень совместного восстановления металлов количественно оценивался по величине значений потери массы образца. Качественно о восстановлении металлов в процессе горения можно было судить также по обнаружению магнитных свойств. Окончательное подтверждение оценки степени совместного восстановления металлов проводилось определением фазового состава конечных продуктов.

Согласно экспериментальным данным (рис. 3), полученным для системы $3NiO-Co_3O_4-0.42ПС-y(BC)$, совместное восстановление оксидов никеля и кобальта в режиме горения можно осуществить при значениях параметра $y > 1$. Из рис. 3 видно, что с увеличением параметра y наблюдается значительный рост температуры и скорости горения, а также потери массы образцов (Δm). В области $y \geq 2$ наблюдается полное восстановление обоих металлов и образование механической смеси никеля и кобальта или твердого раствора — сплава Ni-Co, содержащего ~50 масс.% никеля. В интервале изменения параметра $1 < y < 2$ имеет место неполное восстановление металлов.

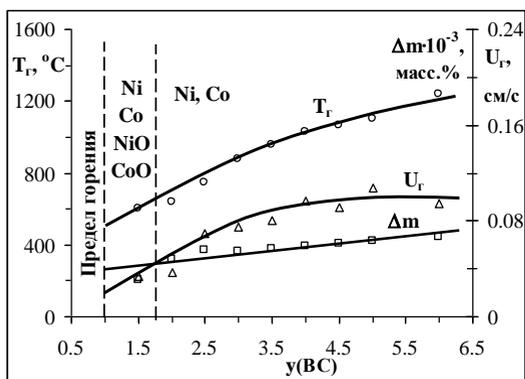


Рис. 3. Зависимости температуры (T_f) и скорости (U_f) горения, потери массы образца (Δm) от относительного количества (y) ВС в исходной смеси для системы $3NiO-Co_3O_4-0.42PC-y(VC)$.

Аналогичные результаты получены и для других исследованных систем: $NiO-Co_3O_4-0.3PC-y(VC)$ и $9NiO-Co_3O_4-0.78PC-y(VC)$. В этих случаях при полном совместном восстановлении металлов образуются механические смеси Ni и Co или сплавы состава Ni-3Co и 3Ni-Co, содержащие ~25 и ~75 масс.% никеля, соответственно. Для первой системы нижний концентрационный предел горения наблюдается при $y=0.67$, а для второй – при $y=2$. Полное совместное восстановление оксидов имеет место в области $y \geq 1.5$ (при $x=1$) и $y \geq 4$ (при $x=9$). В интервале изменения параметра $0.67 < y < 1.5$ (при $x=1$) и $2 < y < 4$ (при $x=9$) имеет место неполное восстановление металлов: конечные продукты содержат также оксиды никеля и кобальта.

На рис. 4 представлены экспериментальные результаты, полученные при горении смесей с различным соотношением оксидов в исходной смеси и постоянном количестве высококалорийной добавки ($y=3$). Увеличение количества оксида никеля (x) приводит к уменьшению температуры и скорости горения, потери массы образца. Наблюдаемая сильная зависимость T_f от параметра x , как уже отмечалось выше, связана с уменьшением доли сильноэзотермической реакции в суммарном процессе. При этом полное совместное восстановление металлов наблюдается только в интервале $x \leq 4.5$. В интервале $x > 4.5$ из-за низких значений температур горения имеет место неполное восстановление одного или обоих металлов.

При относительно высоких значениях параметра y (высокие температуры горения) имеет место полное восстановление металлов и получаются трехфазные продукты, состоящие из металлов (Ni и Co) и их твердых растворов (Ni-Co), или однофазные продукты, представляющие собой твердые растворы металлов (рис. 5а, б).

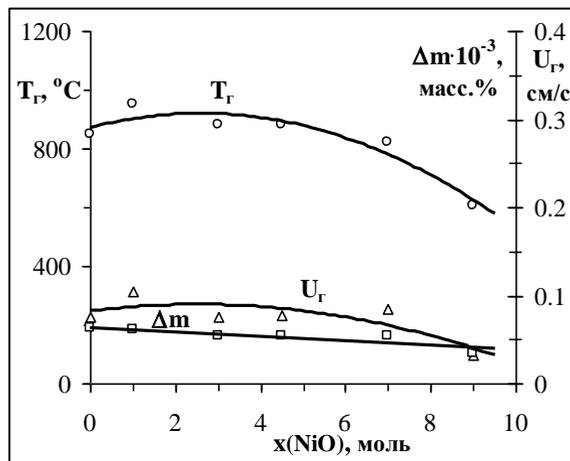


Рис. 4. Зависимости температуры (T_g) и скорости (U_g) горения, потери массы (Δm) от относительного количества количества оксида никеля (x) в исходной смеси для системы $xNiO-Co_3O_4-(4+x)0.06PC-3(BC)$.

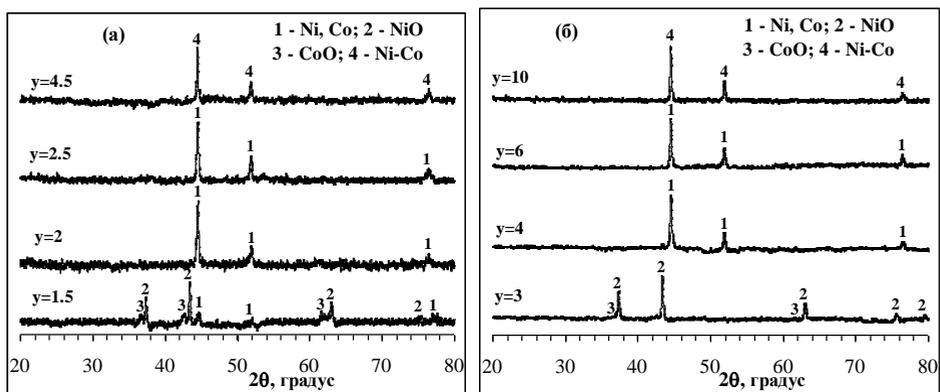
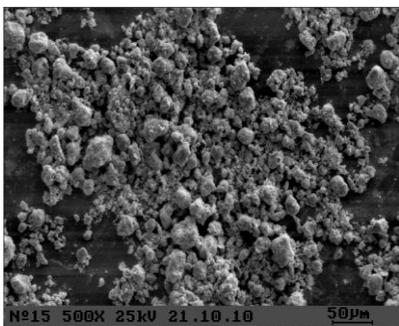


Рис. 5. Дифрактограммы конечных продуктов, полученных при горении смесей: а – $3NiO-Co_3O_4-0.42PC-y(BC)$, б – $9NiO-Co_3O_4-0.78PC-y(BC)$ при различных значениях y .

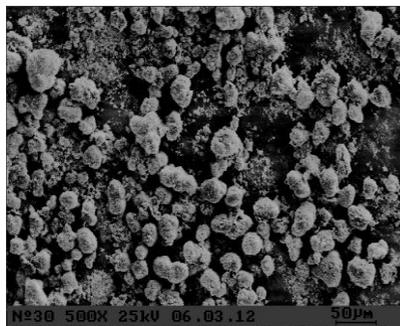
Фазообразование в системе $xNiO-Co_3O_4-(4+x)0.06PC-y(BC)$ и микроструктура конечных продуктов. Никель образует с кобальтом непрерывные растворы в жидком и твердом состоянии. Сплавы Ni-Co, согласно диаграмме состояния Ni-Co [2], представляют собой твердые растворы никеля с кобальтом различного состава.

В зависимости от температуры горения металлы в конечных продуктах могут находиться в виде механической смеси или твердого раствора.

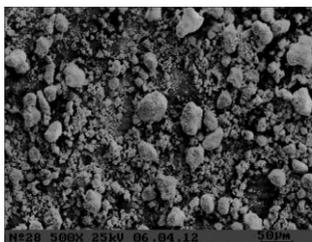
На рис. 6 представлены микроструктуры исходных оксидов (рис. 6а, б) и конечных продуктов (рис. 6в-д), полученных при горении системы $3NiO-Co_3O_4-0.42PC-y(BC)$ при различных значениях параметра y . Из рисунка видно, что при горении смесей оксидов получают практически монодисперсные конечные продукты.



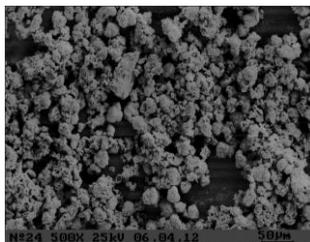
а). NiO



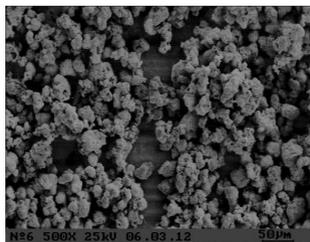
б). Co₃O₄



в). Ni, Co, NiO, CoO



г). Ni, Co



д). Ni-Co

Рис. 6. Микроструктуры порошков исходных оксидов (а, б) и конечных продуктов, полученных при горении смесей $3\text{NiO}-\text{Co}_3\text{O}_4-0.42\text{ПС}-y(\text{BC})$ (в-д) при различных значениях y : в). $y=1.5$, г). $y=2$, д). $y=4.5$.

Таким образом, выявлены характерные особенности совместного восстановления металлов из смеси оксидов в режиме горения и формирования сплавов Ni-Co с различным содержанием металлов. Установлены основные факторы, влияющие на закономерности горения, полноту восстановления металлов, состав конечных продуктов и микроструктуру. Установлено, что сплавы Ni-Co различного состава в режиме горения можно получить при сопряжении реакции восстановления металлов полистиролом с высококалорийной реакцией $\text{ПС} + \text{NH}_4\text{NO}_3$. Для исследованных систем характерно существование предела горения по количеству высококалорийной добавки в исходной смеси. Показано, что состав конечных продуктов можно контролировать изменением не только соотношения оксидов в исходной смеси, но и количеством высококалорийной добавки. Определены оптимальные условия проведения процессов для полного совместного восстановления оксидов и получения сплавов Ni-Co с различным содержанием металлов. Показано, что в конечных продуктах, полученных в оптимальных условиях, металлы могут находиться в виде механической смеси, либо твердого раствора.

ՆԻԿԵԼԻ ԵՎ ԿՈԲԱԼՏԻ ՕՔՍԻԴՆԵՐԻ ՆԱՄԱՏԵՂ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄՆ ԱՅՐՄԱՆ ՌԵԺԻՄՈՒՄ ԵՎ Ni-Co ՆԱՄԱՉՈՒՎԱԾՔՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ

Լ. Ս. ԱԲՈՎՅԱՆ, Ն. Վ. ԿԻՐԱԿՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ԶԱՐԳԱՐՅԱՆ և Ս. Լ. ԽԱՐԱՏՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է Ni-Co համաձուլվածքների ստացման հնարավորությունն այրման ռեժիմում համապատասխան օքսիդների համատեղ վերականգնմամբ որպես վերականգնիչ օգտագործելով պոլիստիրոլ (ՊՍ): Հետազոտվել են $x\text{NiO-Co}_3\text{O}_4\text{-ՊՍ-NH}_4\text{NO}_3$ համակարգի այրման օրինաչափությունները, որոշվել են վերջանյութերի քիմիական և ֆազային բաղադրություններն ու միկրոկառուցվածքը: Բացահայտվել են այրման ու ֆազադրոյացման օրինաչափությունների վրա ազդող հիմնական գործոնները: Որոշվել են այրման սահմաններն ըստ ելային խառնուրդի բաղադրիչների պարունակության: Որոշվել են տարբեր բաղադրությամբ Ni-Co համաձուլվածքների ստացման և համապատասխան օքսիդների համատեղ լրիվ վերականգնման օպտիմալ պայմանները: Ցույց է տրվել, որ, կախված այրման ջերմաստիճանից, մետաղները վերջանյութերում կարող են գտնվել մեխանիկական խառնուրդի կամ պինդ լուծույթի տեսքով:

PREPARATION OF Ni-Co ALLOYS BY CO-REDUCTION OF NICKEL AND COBALT OXIDES UNDER THE COMBUSTION MODE

L. S. ABOVYAN^a, H. V. KIRAKOSYAN^a, A. G. ZARGARYAN^a and S. L. KHARATYAN^{a,b}

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

^bYerevan State University

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

E-mail: larisa@ichph.sci.am

The possibility of obtaining Ni-Co alloys by the co-reduction of nickel and cobalt oxides under the combustion mode using polystyrene (PS) as a reducer is studied. It is established that Ni-Co alloys of different compositions can be obtained in the combustion mode by coupling the metal reduction reaction by polystyrene with the high-caloric reaction of $\text{PS} + \text{NH}_4\text{NO}_3$. For this purpose combustion laws in the $x\text{NiO-Co}_3\text{O}_4\text{-PS-NH}_4\text{NO}_3$ system are investigated. The characteristic features of the joint reduction of metals from a mixture of oxides in the combustion mode and the formation of Ni-Co alloys with different contents of metals are revealed. Main factors influencing the combustion laws, the completeness of the reduction of metals, the composition of final products and the microstructure are established.

It is revealed that for the systems studied the combustion limit is typical depending on the amount of high-caloric $\text{PS-NH}_4\text{NO}_3$ mixture in the initial charge. It is shown that the composition of final products and Ni-Co alloys can be controlled by changing not only the ratio of oxides, but also amount of the high-caloric mixture. Optimum conditions for the complete joint reduction of oxides and obtaining Ni-Co alloys with different ratios of metals are determined. It was shown that depending on the combustion temperature the metals in the final products can be in the form of a mechanical mixture or a solid solution.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] <http://www.metotech.ru>. Никель, Кобальт.
- [2] <http://www.himikatus.ru>. Фазовая диаграмма системы Co-Ni.
- [3] *Borshch V.N., Pugacheva E.V., Zhuk S.Ya., Andreev D.E., Sanin V.N., Yukhvid V.I.* // Dokl. phys. chem., 2008, v.419, Part 2, p. 77.
- [4] *Zhang J., Wang H., Dalai A.K.* // Applied Catalysis A: General, 2008, v.339, p. 121.
- [5] *Wang L., Gao Y., Xue Q., Liu H., Xu T.* // Applied Surface Science, 2005, v.242, p. 326.
- [6] *Zhang Y., Or S.W., Zhang Zh.* // АМРС, 2011, v.1, №2, p. 7.
- [7] *Suslick K.S., Fang M.M., Hyeon T., Mdleleni M.M.* Sonochemistry and Sonoluminescence, 1999, Dordrecht, Netherlands, 291 p.
- [8] *Shafi K.V.P.M., Gedanken A., Prozorow R.* // J. Mater. Chem., 1998, v.8, p. 769.
- [9] *Merzhanov A.G.* // Ceramics International, 1995, v.21, p. 371.
- [10] *Merzhanov A.G.* // J. Mater. Chem., 2004, v.14, p. 1779.
- [11] *Yamukyan M.H., Manukyan Kh.V., Kharatyan S.L.* // Chem. Eng. Journal, 2008, v.137, №3, p. 636.
- [12] *Kharatyan S.L.* / X Intern. Symposium on SHS, 2009, Tsakhkadzor, Armenia. Book of Abstracts, p. 62.
- [13] *Киракосян А.В., Элиазян Д.С., Абовян Л.С., Харатян С.Л.* / Труды Международной конференции "Современные проблемы химической физики", 2012, Ереван, Армения, с. 229.
- [14] *Абовян Л.С., Харатян С.Л.* // Хим. ж. Армении, 2010, т.63, №4, с. 431.
- [15] *Абовян Л.С., Харатян А.С., Элиазян Д.С., Харатян С.Л.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 310.
- [16] *Киракосян А.В., Абовян Л.С., Харатян С.Л.* // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №4, с. 363.
- [17] *Kharatyan S.L., Merzhanov A.G.* // Int J SHS, 2012, v.21, №1, p. 59.
- [18] *Shiryayev A.* // Int J SHS, 1995, v.4, №4, p. 351.

**ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ КАРБИДА ВОЛЬФРАМА НА ЕГО
КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИИ УГЛЕКИСЛОТНОЙ
КОНВЕРСИИ МЕТАНА**

**Р. Р. ГРИГОРЯН¹, С. Д. АРСЕНТЬЕВ¹, С. Г. АЛОЯН²,
В. Р. АРУТЮНЯН² и Л. А. ТАВАДЯН¹**

¹ Институт химической физики им. А.Б.Налбандяна
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: ritarub@mail.ru

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

Поступило 11 VI 2018

В реакции углекислотной конверсии метана при атмосферном давлении в температурном интервале 400–960 °С изучена каталитическая активность катализаторов, приготовленных на основе нанопорошков карбида вольфрама, полученных механохимическим (МХ) и плазмомеханохимическим (ПМХ) методами. Показано, что катализаторы WC с размером частиц 40 нм, изготовленные плазмомеханохимическим методом, обладают более высокой каталитической активностью. Показано также, что с уменьшением размера частиц от 40 до 18 нм активность катализатора на основе WC (ПМХ) повышается и конверсия метана возрастает более, чем в два раза. Конверсия метана на этом катализаторе достигает 55% при 950 °С.

Рис. 3, табл. 3, библиографические ссылки 23.

Синтез-газ является сырьём для получения оксигенатов (метанола, диметилового эфира, синтетических моторных топлив и других ценных кислородсодержащих соединений), оксосинтеза (синтез альдегидов, спиртов, кислот), синтеза Фишера-Тропша [1]. Существует три метода окислительной конверсии метана в синтез-газ: паровая конверсия, парциальное окисление кислородом и углекислотная конверсия. В последние годы особое внимание уделяется исследованию углекислотной конверсии метана (УКМ) [2-9], поскольку этот метод позволяет

получать синтез-газ с оптимальным мольным отношением $\text{CO} : \text{H}_2 = 1:1$. Процесс УКМ протекает соответственно брутто-реакции



В последнее время в этой сфере большое внимание уделяется применению перспективных катализаторов на основе наноразмерных порошков. Благодаря своим малым размерам нанопорошки обладают рядом уникальных свойств, которые представляют интерес для исследователей в различных областях современной науки [10, 11], в частности, при создании активных и при этом стабильных наноразмерных катализаторов для реакции углекислотной конверсии метана [12-17].

Следует отметить также, что осуществление процесса углекислотной конверсии метана может служить эффективным способом утилизации газов, в частности, диоксида углерода, вызывающих парниковый эффект [4, 18].

Среди систем, применяемых для УКМ, преобладают нанесённые гетерогенные катализаторы [2, 3, 13-15], активными компонентами которых являются химические элементы подгруппы железа (чаще всего, никель и кобальт) или благородные металлы (менее предпочтительные с экономической точки зрения) [15], а также карбиды вольфрама и молибдена [5-7, 16-17]. Основным препятствием к использованию никелевых катализаторов углекислотной конверсии метана является их лёгкая отравляемость образующимся в ходе реакции коксом, что приводит к потере каталитической активности. В случае применения карбидов металлов кокс не образуется и закоксовывание поверхности не происходит, однако возможна дезактивация катализатора вследствие его окисления [2, 5-7, 17].

В настоящее время усилия исследователей направлены на поиск путей преодоления указанных недостатков. Повысить активность катализаторов можно, переведя их в ультрадисперсное состояние, что сопровождается увеличением удельной поверхности и способствует образованию каталитически активных дефектных структур. Последние могут вызвать изменение как количества, так и свойств поверхностных активных центров.

Перспективными способами получения наноразмерных карбидов металлов, металлов и их сплавов являются механохимический (МХ) и плазмомеханохимический методы (ПМХ) [11, 19-21]. Механическая обработка твёрдых смесей в вибрмельницах приводит к измельчению и пластической деформации веществ, ускоряет массоперенос и перемешивание компонентов смеси на квазимолекулярном уровне, активирует химическое взаимодействие твёрдых реагентов.

В последнее время особое внимание уделяется методам плазмомеханохимического синтеза катализаторов, который сочетает механическое

измельчение исходных твёрдых реагентов с одновременным воздействием на него электрического разряда [21]. При использовании этого метода электрический разряд проходит через частицы порошка и между вибрирующими шарами, что обеспечивает особые условия для получения целевого наноразмерного продукта. Нанопорошки металлов и их сплавов, получаемые таким способом, обладают уникальными показателями качества [22].

Целью настоящего исследования было изучение влияния метода получения катализатора на процесс углекислотной конверсии метана на катализаторах, изготовленных на основе нанопорошков карбида вольфрама, синтезированных механохимическим и плазмомеханохимическим методами.

Экспериментальная часть

Синтез нанопорошков WC осуществлялся в специальном реакционном модуле, схематически представленном на рис. 1. Он состоял из двух реакторов, представляющих собой вибротельники 4, механореакторы цилиндрической формы (1, 2) с внутренним диаметром 50 мм и длиной 100 мм, изготовленные из нержавеющей стали марки AISI310S и снабженные системой подачи и вывода газа 3. В качестве мелющих тел использовали металлические шары (сталь Р6М5) диаметром 8 мм, заполняющие 3/4 объема реакторов. Измельчение производили в атмосфере аргона при частоте колебаний 25 Гц и амплитуде 4 мм в двух режимах: МХ (реактор 1) и ПМХ (реактор 2). Для подвода высокого электрического напряжения реактор 2 был снабжён двумя торцевыми дисками из фторопласта с центральными металлическими полыми электродами 5, выполненными в виде штуцеров, для одновременного ввода газа и генерирования высоковольтных импульсов (электроискровой разряд). Высокое электрическое напряжение (30 кВ, 50 Гц, ток ~200 мкА) создавали с помощью преобразователя 6.

Синтез карбида вольфрама осуществляли из оксида вольфрама (WO_3) в присутствии восстановителей – магния и углерода. Применялись оксид вольфрама марки "х.ч.", магний чистотой 99.95% с размером частиц 50-80 мкм, а в качестве углеродсодержащего реагента использовали графит марки ГМЗ ОСЧ (80–100 мкм). Реагенты, взятые в стехиометрическом соотношении, предварительно обрабатывали при температуре 120°C в течение 3 ч в вакуумной ($P = 10$ Па) печи с целью десорбции воздуха и влаги, затем загружали по 20 г реакционной смеси в каждый реактор.

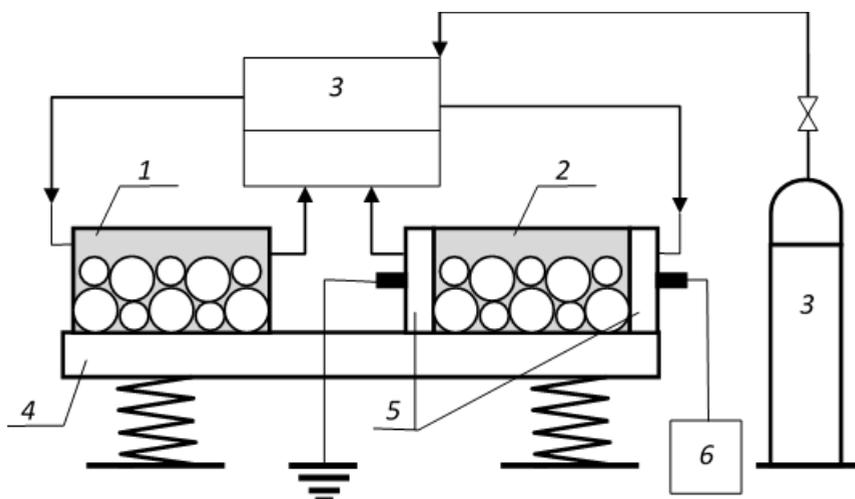


Рис. 1. Реакционный модуль: 1, 2 – механореакторы, 3 – система подачи и вывода газа, 4 – вибромельница, 5 – торцевые диски с электродами, 6 – генератор высоковольтных импульсов.

Механохимический синтез, в зависимости от необходимой степени измельчения, проводился в течение 5-9 ч. В частности, для получения нанопорошка WC с размером частиц ~40 нм процесс измельчения длился ~8 ч.

Плазмомеханохимический синтез состоял из двух последовательных стадий:

- первая стадия длительностью ~45 мин обеспечивала активацию компонентов и протекание реакции образования WC;
- вторая стадия длительностью 30-60 мин с подачей высоковольтных импульсов, обеспечивала образование кристаллитной структуры и завершение реакции.

Во всех случаях образование карбида вольфрама фиксировалось по резкому скачку температуры, измеряемой помещённой в реактор термомпарой.

Полученный продукт подвергался отмывке в растворе соляной кислоты плотностью 1.15 г/см³ и в растворе хлорной кислоты (HClO₄) при кипячении, для удаления непрореагировавшего углерода.

Из нанопорошков WC, полученных методами МХ, ПМХ, а также смеси (WC + W₂C) прессованием готовили таблетки диаметром 2 см и толщиной 0.15 см, которые дробили и отбирали фракцию размером 1-2 мм для изготовления образцов катализаторов.

Рентгенофазовый анализ полученных нанопорошков проводили на дифрактометре "URD 63" (VEB "Carl Zeiss Jena", DDR) с использованием излучения CuK. Линии дифрактограмм идентифицировали по базе данных JCPDS-ICDD 2004. Морфологию карбидов вольфрама исследо-

вали на сканирующем электронном микроскопе "VEGA TS 5130 MM" ("Tescan", Чехия). Удельная поверхность определялась методом БЭТ с использованием прибора "Accusorb 2300A" (Micrometrics, USA). Элементный анализ образцов выполняли на микроанализаторе "INCA Energy 300" ("Oxford Instruments", England).

Каталитические свойства порошков в процессе углекислотной конверсии метана исследовали в проточных условиях при давлении 650 Торр. Навеску катализатора 1.2 г смешивали с дроблённым кварцем (фракция 2-2.5 мм) до получения объема 1 см³, помещали в U-образный кварцевый реактор диаметром 0.8 см и при температуре 400-960°C подавали смесь газов состава CH₄:CO₂ = 1:1 с объемной скоростью 50 см³/мин. Метан и диоксид углерода имели чистоту не менее 99%.

Исходную смесь и конечные продукты анализировали методами газовой и газо-жидкостной хроматографии на хроматографах "ЛХМ-7А", "ГАЗОХРОМ 3101" и "G3581 490 Micro GC" (Agilent, USA). Для анализа CH₄, CO₂, CH₂O, H₂O и CH₃OH использовали колонку, заполненную полимерным сорбентом Porapak N (l = 3 м, T = 118°C, Q = 60 см³/мин, газ-носитель – гелий). Метанол, этанол и ацетальдегид определяли на колонке, заполненной 20% ПЭГА, нанесённом на хромосорб W (l = 3 м, T = 118°C, Q = 40 см³/мин, газ-носитель – гелий). Анализ H₂, CO и CH₄ проводили на колонке, заполненной молекулярным ситом 5Å (l = 10 м, T = 50°C, Q = 10 см³/мин, газ-носитель – аргон). В качестве детектора во всех случаях использовали катарометр.

Результаты и их обсуждение

На рис. 2 приведены дифрактограммы нанопорошков WC и смеси (WC + W₂C), полученные методами МХ и ПМХ. Можно видеть, что на рентгенограммах 2 и 4 присутствуют рефлексы, соответствующие рефлексам WC производства фирмы Alldyne Powder Technologies.

Элементный анализ образца, изготовленного методом ПМХ (табл. 1), показал, что в продукте синтеза присутствуют 93 масс.% металлов, составляющих смесь, а также примеси 6,7 масс.% С и 0.3 масс.% O₂. На рис. 3 приведен электронно-микроскопический снимок порошка WC, полученного ПМХ методом. Как видно из снимка, в образце присутствует большое количество наноразмерных частиц, в основном в виде агломератов размером ~200 нм.

Элементный состав образца, полученного ПМХ способом

Элемент	Вес, %
W	93
C	~6.7
O ₂	0.3
Итого	100

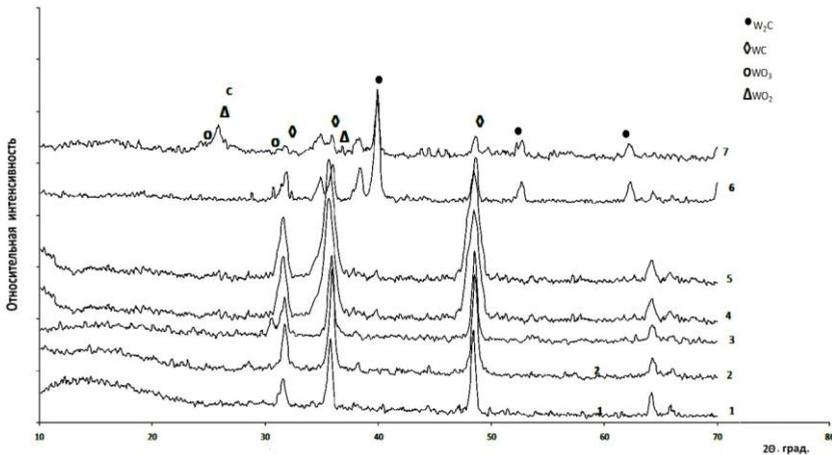


Рис. 2. Дифрактограммы нанопорошков: 1 – WC (Alldyne Powder Technologies), 2 – WC(MX) до УКМ, 3 – WC(MX) после УКМ, 4 – WC(ПМХ) до УКМ, 5 – WC(ПМХ) после УКМ, 6 – 40% WC+60%W₂C (ПМХ) до УКМ, 7 – 40%WC+60%W₂C(ПМХ) после УКМ.

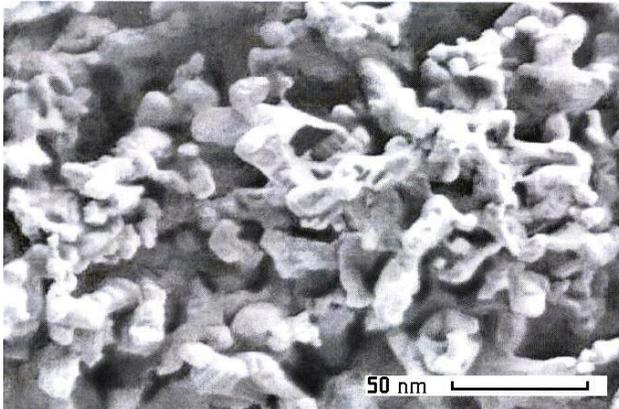


Рис. 3. Электронно-микроскопический снимок порошка WC, полученного ПМХ-методом.

Для определения размеров кристалликов WC использовали уравнение Дебая-Шеррера [23]. Расчёт проводился с помощью программы Origin Pro7.0. На основе дифракционных кривых, представленных на рис. 2, используя формулу Дебая-Шеррера, были рассчитаны размеры кристаллитов, для $\theta = 17.88_{(100)}$ ($d = 2,52 \text{ \AA}$). Размер кристаллитов нанопорошков WC до и после реакции углекислотной конверсии

метана приведены в табл. 2, из которой видно, что в результате реакции происходит увеличение размеров частиц катализатора, что, возможно, связано с образованием агломератов при подаче смеси в реактор. Очевидно, что агломерация происходит на начальных стадиях процесса, поскольку спустя некоторое время реакция протекает стабильно и получают воспроизводимые результаты.

Таблица 2

**Размер кристаллов WC, рассчитанный по формуле Дебая-Шерера
для $\theta = 17.88(100)$ ($d=2.52 \text{ \AA}$)**

№	Соединение	$\beta \times 10^{-3}$	L, nm
1	WC "Alldyne Powder Technologies"	15.26	998
2	WC(MX), до реакции	3.8	40
3	WC(MX), после реакции	3.5	43.3
4	WC(ПМХ), до реакции	8.4	18
5	WC(ПМХ), после реакции	4.5	34
6	(WC + W ₂ C)(ПМХ), до реакции	3.8	40
7	(WC + W ₂ C)ПМХ, после реакции	3.3	46
8	WC(ПМХ), до реакции	3.8	40
9	WC(ПМХ), после реакции	3.4	45.2
10	WC(ПМХ), до реакции	4.3	35.7
11	WC(ПМХ), после реакции	3.8	40
12	WC(ПМХ), до реакции	8.7	17.6
13	WC(ПМХ), после реакции	4.5	34
14	(WC + W ₂ C)ПМХ, до реакции	4.1	37.3
15	(WC + W ₂ C)ПМХ, после реакции	3.5	43.3

Проведенные в аналогичных условиях опыты показали, что до температуры 960°C в реакторе, заполненном только насадкой из кварцевого стекла, углекислотная конверсия метана не протекает. Также было установлено, что на катализаторе, приготовленном с использованием WO₃, в исследованном температурном интервале превращение метана не наблюдается.

Полученные экспериментальные данные по температурной зависимости конверсии метана на изученных катализаторах приведены в табл. 3.

При использовании в качестве катализатора карбида вольфрама, произведенного фирмой *Alldyne Powder Technologies*, превращение CH₄ начиналось при 530°C, и при температуре 780°C его конверсия достигала 11.9%. При дальнейшем повышении температуры баланс по углероду (количество образующегося СО при определённой конверсии метана и СО₂) нарушался из-за образования на поверхности катализатора продуктов углеродного уплотнения. Действительно, как следует из литературных данных [2, 13, 14], образование продуктов

уплотнения (кокса) при УКМ протекает преимущественно при высоких температурах.

Таблица 3

Зависимость конверсии метана от температуры на изученных катализаторах

Т °С	Конверсия метана, %					
	WC (Alldyne Powder Technologies)	WC (МХ 40 нм)	WC (ПМХ 40 нм)	WC (ПМХ 35.7 нм)	WC (ПМХ 18 нм)	WC+W2C (ПМХ 40 нм)
580		6.9	7.0	7.2	7.5	
588		6.9	7.1	7.5	7.8	
630		7.1	7.4			
650	6.9	7.3	7.6	7.9	8.7	6.9
651	6.9	7.3	7.6	7.9	8.7	6.9
658	6.9	7.4	7.8	8	8.9	6.9
668	7.2					
705	10.8	8.5	10.5	12.5	15.5	7.1
710		8.5			17	
738		9.6			19	
746		11	12			
780	11.9	12.5	14	18	24.5	8.1
781	11.9					8.1
791				20	27	
810		13	16.5	22	32	12
820		13.7				
843		13.9	17	23.5	35.7	12
869		14				
871			18.5			
887		15	19.2	25.5	40.3	
924		17	22	32	51	
941		17.5	25.5	35	55	
946		18,9	26	35	55	
950		18.9	26	35	55	

Для выяснения влияния способа изготовления нанопорошка WC при использовании в качестве катализатора нанопорошка WC (40 нм), приготовленного механохимическим (МХ) и плазмомеханохимическим (ПМХ) методами, в сопоставимых условиях были проведены опыты по углекислотному превращению метана. Эксперименты показали, что в присутствии обоих катализаторов превращение CH_4 начиналось при 530°С. При увеличении температуры до 950°С конверсия метана при использовании нанопорошка WC (40 нм), приготовленного механохимическим (МХ) способом, конверсия CH_4 достигала 18.9%, а на нанопорошке WC (40 нм), приготовленном плазмомеханохимическим (ПМХ)

способом, конверсия CH_4 достигает 26%. Очевидно, что метод ПМХ позволяет получать более эффективные катализаторы, чем МХ. В обоих случаях баланс по углероду сохраняется. Основные продукты, образующиеся при проведении процесса УКМ на этих катализаторах – CO и H_2 , которые являются компонентами синтез-газа. В процессе углекислотной конверсии метана селективность по CO – 100%, т.е. израсходованные исходные CH_4 и CO_2 полностью превращаются в оксид углерода и водород.

Для выяснения влияния размера наночастиц на процесс УКМ плазмомеханохимическим способом были приготовлены нанопорошки WC со средним размером частиц 18 и 35.7 нм. Эксперименты показали, что в этих случаях превращение CH_4 начинается при 500°C, и с увеличением температуры до 950°C конверсия метана достигает 35 и 55%, соответственно. Таким образом, полученные результаты показывают, что уменьшение размера частиц катализатора приводит к росту конверсии метана.

Как видно из рис. 2, на дифрактограмме образца WC (МХ) (кр. 2) после реакции УКМ появляются фазы W_2C и WO_3 (кр. 3). В случае WC (ПМХ) на дифрактограмме образца (рис. 2, кр. 4) после реакции УКМ также появляются фазы W_2C и WO_3 (кр.5).

С целью выяснения роли W_2C плазмомеханохимическим способом был приготовлен катализатор с использованием смеси нанопорошков различных карбидов вольфрама – $\text{WC}(40\%) + \text{W}_2\text{C}(60\%)$ с размером частиц 40 нм. Из табл. 3 видно, что конверсия метана на этом катализаторе при всех температурах меньше конверсии метана на катализаторе WC ПМХ(40 нм), и при 780°C разница достигает 1.7 раза. Исходя из полученных результатов можно предположить, что на катализаторе $\text{WC}(40\%) + \text{W}_2\text{C}(60\%)$ с размером частиц 40 нм активна только фаза 40% WC , а на фазе W_2C углекислотная конверсия метана практически не протекает.

Стабильность катализатора, изготовленного на основе порошка WC с размером частиц 40 нм проверялась при длительной его работе. Было установлено, что в течение 600 ч эксплуатации деактивация катализатора не происходит.

Сравнение полученных результатов (табл. 3) показывает, что наилучшим катализатором является WC с размером частиц 18 нм, полученный плазмомеханохимическим методом. Как видно из данных табл. 3, конверсия метана на всех изученных катализаторах растет с увеличением температуры. На катализаторе WC (ПМХ) с размером частиц 18 нм конверсия метана при 950°C в 2.1 раза больше по сравнению с катализатором WC (ПМХ) с размером частиц 40 нм, и приблизительно в 3 раза больше по сравнению с катализатором WC (МХ) с размером частиц 40 нм.

Таким образом, сравнение результатов в процессе углекислотной конверсии метана, полученных на катализаторах WC с размером частиц 40 нм, изготовленных с применением методов МХ и ПМХ, показывает, что нанопорошок, изготовленный методом ПМХ, обладает более высокой каталитической активностью и стабильностью. Показано также, что с уменьшением размера частиц от 40 до 18 нм активность катализатора на основе WC (ПМХ) повышается и конверсия метана возрастает более, чем в два раза.

Авторы выражают особую благодарность некоммерческой организации "Analysis Research and Planning for Armenia" (ARPA Institute, U.S.A.) за предоставление хроматографа Agilent G3581 490 Micro GC.

**ՎՈՒՅՐԱՄԻ ԿԱՐԲՐԻ ՍՏԱՅՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՆՐԱ ԿԱՏԱԼԻՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ՄԵԹԱՆԻ ԱԾԽԱԹ-ՎԱՅԻՆ
ՓՈԽԱՐԿՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻՎՅՈՒՄ**

**Ռ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Դ. ԱՐՄԵՆՏԵՎ, Ս. Գ. ԱՈՅԱՆ,
Վ. Ռ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ**

*Օքսիդենտների (մեթանոլ, դիմեթիլային եթեր, շարժիչների արհեստական վառելա-
նյութ և այլ թթվածին պարունակող թանկարժեք միացություններ), օքսո-սինթեզի(ալդե-
հիդների, սպիրտների, թթուների սինթեզ), Ֆիչեր-Տրոպչի սինթեզի արտադրության
համար հույս է համարվում սինթեզ-գազը: Սինթեզ-գազի ստացման եղանակներից մեկն
է մեթանի ածխաթթվային փոխարկումը: Վերջին ժամանակներս մեծ ուշադրություն է
դարձվում այդ բնագավառում նանոչափ փոշիների հիման վրա արդյունավետ կատալի-
զատորների օգտագործմանը: Ներկա աշխատանքում ուսումնասիրվել է մեխանոքիմիա-
կան և պլազմոմեխանոքիմիական եղանակով ստացված վոլֆրամի կարբիդի նանոփո-
շիների հիման վրա պատրաստված կատալիզատորների կատալիտիկ ակտիվությունը
մեթանի ածխաթթվային փոխարկման ռեակցիայում մթնոլորտային ճնշման տակ 400-
960°C ջերմաստիճանային միջակայքում: Այդ կատալիզատորների վրա պրոցեսի ընթաց-
քում ստացված հիմնական վերջնանյութերն են համարվում CO և H₂, որոնք սինթեզ-
գազի կոմպոնենտներն են: Ցույց է տրված, որ պլազմոմեխանոքիմիական եղանակով
ստացված 40նմ մասնիկի չափերով WC-ի կատալիզատորները ունեն ավելի բարձր
կատալիտիկ ակտիվություն: Ցույց է տրված նաև, որ պլազմոմեխանոքիմիական եղանա-
կով ստացված վոլֆրամի կարբիդի նանոփոշիների հիման վրա պատրաստված կատալի-
զատորների մասնիկների չափերի փոքրացումը 40-ից մինչև 18 նմ կատալիտիկ
ակտիվությունը մեծանում է, մեթանի փոխարկումը մեծանում է ավելի քան երկու
անգամ: Մեթանի փոխարկումը այդ կատալիզատորի վրա 950 °C-ում հասնում է 55%-ի:
Կատալիզատորի կայունությունը ստացված 40նմ մասնիկի չափերով WC-ի փոշու հիման
վրա ստուգվել է նրա երկարատև աշխատանքի ընթացքում: Նկատվել է, որ 600 Ժ
աշխատանքի ընթացքում կատալիզատորի ապակտիվացում տեղի չի ունենում:*

INFLUENCE OF THE METHOD OF TUNGSTEN CARBIDE PREPARATION ON ITS CATALYTIC ACTIVITY IN THE REACTION OF CARBON DIOXIDE CONVERSION OF METHANE

R. R. GRIGORYAN, S. D. ARSENTEV, S. G. ALOYAN,
V. R. ARUTYUNYAN and L. A. TAVADYAN

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

Synthesis gas is a raw material for the production of oxygenates (methanol, dimethyl ether, synthetic motor fuels and other valuable oxygen-containing compounds), oxo synthesis (synthesis of aldehydes, alcohols, acids), Fischer-Tropsch synthesis. One of the ways of synthesis gas production is carbon dioxide conversion of methane. Recently, in this sphere, much attention has been paid to the use of promising catalysts based on nanosized powders. In the present work, the catalytic activity of catalysts prepared on the basis of nanopowders of tungsten carbide obtained by mechanochemical and plasmomechanochemical methods in the reaction of carbon dioxide conversion of methane at atmospheric pressure in the temperature range 400-960°C was studied. The main products formed during the process on these catalysts are CO and H₂, which are components of the synthesis gas. It is shown that WC catalysts with a particle size of 40 nm produced by the plasmomechanochemical method have a higher catalytic activity. It is also shown that as the particle size decreases from 40 to 18 nm, the activity of the catalyst based on WC (PMC) increases and the methane conversion increases more than twice. The methane conversion on this catalyst reaches 55% at 950 °C. The stability of the catalyst, prepared on the basis of WC powder with a particle size of 40 nm, was checked during its long operation. It was found that during 600 hours of operation deactivation of the catalyst does not occur.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Шелдон Р.А. Химические продукты на основе синтез-газа. М., Химия, 1987, 247 с. (Sheldon R.A. Chemicals from synthesis gas. Holland: D. Reidel Publ. Co., 1983, 202 P.)
- [2] Крылов О.В. // Рос. хим. журнал, т. 46, №1, с. 19.
- [3] Shang R., Guo X., Mu Sh., Wang YI., Jin G., Kosslick H., Schulz A., Guo X.Y. // Int. J. Hydrogen Energy, 2011, v. 36, №8, p. 4900.
- [4] Fan M.S., Abdullah A.Z., Bhatia S. // Int. J. Hydrogen Energy, 2011, v. 36, №8, p. 4875.
- [5] Григорян Р.Р., Вартикян Л.А., Мнацаканян Р.А., Зурначян А.Р. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 535.
- [6] York A.P.E., Claridge J.B., Brungs A.J., Tsang S.C., Green M.L.H. // Chem. Commun., 1997, №1, p. 39.
- [7] Zhiwei Yao, Jun Jiang, Yu Zhao, Fubing Luan, Jiang Hu, Yan Shi, Haifeng Gao, Haiyan Wang // RSC Adv., 2016, v. 6, p. 19944.
- [8] Aldashukurova G., Mironenko A.V., Mansurov Z.A., Rudina N.A., Itshenko A.V., Ushakov V., Ismagilov Z.R. // Eurasian ChemTech Journal, 2010, v. 12, p. 97.
- [9] Osarieme Uyi Osazuwa, Chin Kui Cheng // Journal of Cleaner Production. 2017, v. 148, №1, p. 202.

- [10] *Третьяков Ю.Д.* Нанотехнологии. М., Физматлит, 2009. 368 с.
- [11] *Гусев А.И.* Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. М., Физматлит, 2007, 416 с.
- [12] *Григорян Р.Р., Вартикян Л.Л., Тавадян Л.А., Алоян С.Г., Арутюнян В.Р.* // Кинетика и катализ, 2014, т. 55, №2, с. 234.
- [13] *Ma J., Sun N., Zhang X., Zhao N., Xiao F., Wei W., Sun Y.* // Catal. Today, 2009, v. 148, p. 221.
- [14] *Guo J., Lou H., Zhao H., Chai D., Zheng X.* // Appl. Catal. A. General, 2004, v. 273, p. 75.
- [15] *Liu D., Ni W., Cheo E., Wen Y., Lim Y., Borgna A., Lau R., Yang Y.* // Catal. Today, 2010, v. 154, №3-4, p. 229.
- [16] *Sehested J., Jacobsen C.J.H., Rokni S., Rostrup-Nielsen J.R.* // J. Catal., 2001, v. 201, p. 206.
- [17] *Qiangui Yan, Yongwu Lu, Filip To, Yebo Li, Fei Yu* // Catalysis Science Technology, 2015, v. 5, p. 3270
- [18] *Арутюнов В.С.* // Рос. хим. журнал, 2001, т. 45, №1, с. 55
- [19] *Calka A., Wexler D.* // Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials., 2004, v. 20-21, p. 111.
- [20] *Wexler D., Calka A., Dunne D.* // Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials, 2005, v. 26. ISSN 1422-6375, p. 16.
- [21] *Calka A., Wexler D.* // Mater. Sci. Forum, 2002, v. 368-388, p. 125.
- [22] *Молчанов В.В., Буянов Р.А.* // Успехи химии, 2000, т. 69, №5, с. 476.
- [23] *Langford J.I., Wilson A.J.C.* // J. Appl. Cryst., 1978, v. 11, p. 102.
<https://doi.org/10.1107/S0021889878012844>.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО
ГОРЕНИЯ ПРОПАНА, НОРМАЛЬНОГО ГЕКСАНА
И ЦИКЛОГЕКСАНА В ОБЛАСТИ ХОЛОДНЫХ ПЛАМЁН**

Ս. Ս. ԳՍԿԱՅԱՆ

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

Поступило 26 II 2018

Изучены реакции окисления пропана, нормального гексана и циклогексана в области холодных пламён (ХП) в стеклянном цилиндрическом реакторе, при общем давлении реагентов 80 *Torr* и температуре 550 *K*, а также 375 *Torr* и 623*K*, соответственно. Установлено, что при одинаковых условиях скорость окисления нормального гексана и циклогексана намного больше, а время задержки вспышки намного меньше по сравнению со скоростью и временем задержки вспышки при окислении пропана. Установлено также, что промежуток времени холоднопламенной вспышки при окислении *n*-гексана и циклогексана примерно в 5-7 раз меньше, чем у пропана.

Рис. 3, табл. 1, библиографических ссылок 18.

Пропан, гексан и циклогексан являются важными представителями алифатических линейных и циклических соединений. Одновременно пропан является первым представителем сжиженного газа, который широко используется как в качестве альтернативного топлива для автомобилей, так и в нефтехимической промышленности [1,2]. Гексан и циклогексан используются в качестве составной части автомобильного, дизельного и ракетного топлива, широко применяются в качестве химического сырья в нефтехимической промышленности [2-4]. Интерес к окислению этих углеводородов находится в поле зрения исследователей в связи с созданием новых химических и химико-технологических процессов [3]. Особенно важно знание зависимости параметров реакции от природы углеводорода, поверхности и размеров камеры сгорания [3]. В работе [5] изучена кинетика превращения циклогексана в режиме ХП

при 513, 528 и 543 К. Установлено, что процесс протекает с раскрытием цикла исходного углеводорода. При всех изученных температурах расход исходного углеводорода и накопление продуктов превращения в режиме холодного пламени описываются S-образными кривыми. Исследования по установлению феноменологических характеристик окисления циклогексана выявили несколько важных особенностей холодных пламен этого углеводорода [5-8]. Было установлено, что температурная зависимость предела появления холодного пламени по давлению не описывается единой экспоненциальной функцией. В координатах Аррениуса она описывается двумя прямыми – в области низких и высоких температур. Конкуренцией двух механизмов – низкотемпературного и высокотемпературного, объясняются такие явления, как стадийность и бифуркация в пределах фронта горения углеводородов [9].

В последние годы химия низкотемпературного окисления циклогексана [10] и нормального гексана [11, 12] была уточнена путём введения в существующий механизм альтернативных реакций изомеризации для гидропероксида алкила макрорадикалов O_2QOOH , где Q – это скелет соответствующего углеводородного радикала. Дальнейший распад этого макрорадикала приводит к ряду реакций, характерных для этого типа промежуточного продукта с несколькими каналами получения продуктов. Именно скоростью распада этого макрорадикала определяется максимальная скорость общего процесса. По всей вероятности, такой механизм справедлив и для реакции окисления пропана. Этот механизм был принят за основу многих недавно проведенных расчетов [13]. Низкотемпературное окисление указанных углеводородов мало изучено, особенно сравнительные характеристики окисления циклических и линейных алифатических углеводородов, в то время как сравнительные характеристики окисления циклогексенов изучены детально [13].

Исходя из вышесказанного в данной работе поставлена задача изучить сравнительные характеристики окисления пропана, нормального гексана и циклогексана в одном и том же реакторе. Полученная информация позволит установить отличия и общность процессов окисления циклических углеводородов и углеводородов линейного строения.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводились на статической вакуумной установке в пирексовом цилиндрическом реакторе ($d = 5$ см, $l = 14$ см) со смесью $RH:O_2 = 1:2$ (где RH-в различных опытах представлял собой C_3H_8 , η - C_6H_{12} и n - C_6H_{14}). Общее давление при окислении пропана составляло 375 Торр и температура 623 К, а при окислении η - C_6H_{12} и n - C_6H_{14} – 80 Торр и температура 558 К. Такие параметры реакции были подобраны исходя из данных множества экспериментов с таким расчетом, чтобы

обеспечить примерно одинаковую интенсивность холоднопламенных вспышек.

Схема экспериментальной установки приведена на рис. 1.

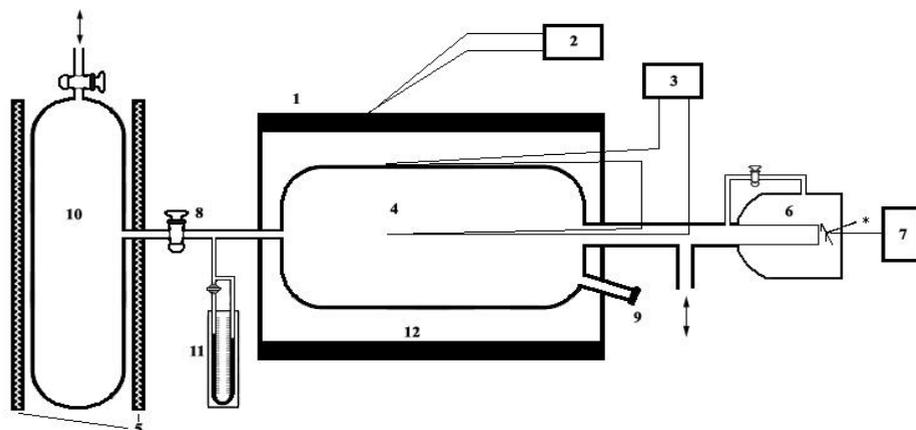


Рис. 1. Схема экспериментальной установки: 1 – электропечь, 2 – регулятор температуры, 3 – система автоматической регистрации саморозогревов (ΔT) с помощью дифференциальной термопары, 4 – реактор, 5 – защитная сетка, 6 – мембранный манометр, 7 – экран записи изменения давления (ΔP), 8 – кран подачи реагентов, 9 – штуцер для взятия пробы из реактора, 10 – объем с предварительно перемешанными реагентами, 11 – манометр.

Смесь углеводородов с кислородом заранее набиралась в стеклянный объем (10) и во время опытов под нужным давлением быстро (одним импульсом) подавалась (8) в заранее вакуумированный и нагретый реактор (4). Реактор обогревался электропечью (1). Точность поддержания температуры составляла 0.5 K . За реакцией следили по саморозогреву (ΔT) и расходу углеводорода. Одновременно следили за изменением давления (ΔP) в ходе реакции. Кинетические закономерности изменения давления были изучены с помощью тонкого мембранного манометра. Согласно данным работы [14], кинетические кривые изменения давления и саморозогрева симбатны изменению скорости реакции. Саморозогревы, возникающие в результате ХП-вспышек, регистрировались с помощью дифференциальной термопары. Спаи термопары заранее пассивировались [14]. Выходные напряжения с термопар подавались на клеммы потенциометра, и таким образом велась автоматическая запись изменения температуры (3) в реакторе. Углеводороды анализировались хроматографически на колонке, заполненной хроматоном с нанесенной жидкой фазой OV-17. Длина колонки 2 м, диаметр 2 мм, газ-носитель – азот, скорость газа-носителя 25 мл/с, температура 433 K, детектор – пламенно-ионизационный. В опытах использовался нормальный гексан марки "для хроматографии", циклогексан марки "Sigma Aldrich" чистотой 99+%, кислород – 99%, пропан – 97%.

Результаты и их обсуждение

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

На рис. 2а приведена экспериментально полученная зависимость саморазогрева (ΔT), от времени (τ) в реакции окисления нормального гексана при $P_{C_6H_{12}} = 20 \text{ Torr}$, $P_{O_2} = 60 \text{ Torr}$ и $T = 580 \text{ K}$. Эти условия выбраны таким образом, чтобы ХП-вспышки были выражены наиболее ярко.

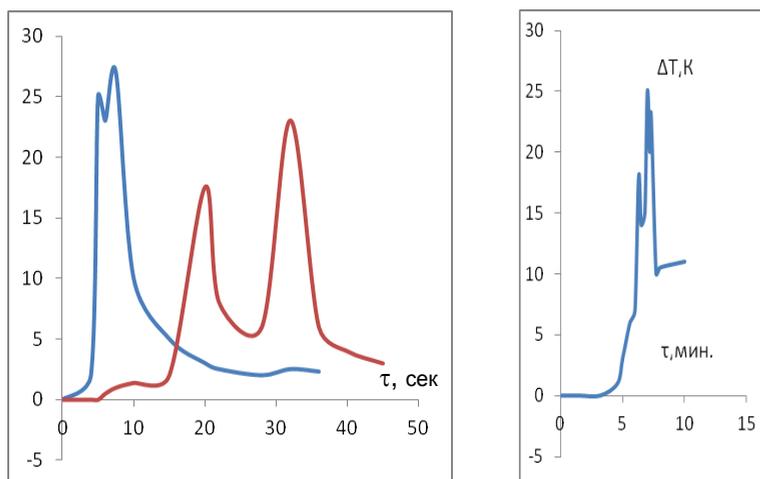


Рис. 2. Зависимость саморазогревов (ΔT) от времени τ при окислении: а) нормального гексана $P_{C_6H_{14}}=20 \text{ Torr}$, б) циклогексана $P_{C_6H_{12}}=20 \text{ Torr}$ и в) пропана $P_{C_3H_8}=125 \text{ Torr}$ в реакторе при условиях: $T_p = 558 \text{ K}$ и $P_{O_2} = 60 \text{ Torr}$ (для а,б) и $P_{O_2} = 250 \text{ Torr}$ и $T_p = 600 \text{ K}$. (для в).

Из данных, приведенных на рис. 2а, видно, что процесс характеризуется двумя ХП-вспышками с периодом индукции 5 с, а время задержки между вспышками не превышает 2 с. На рис. 2б приведена экспериментально полученная зависимость саморазогрева (ΔT) от времени (τ) в реакции окисления циклогексана при $P_{C_6H_{12}} = 20 \text{ Torr}$, $P_{O_2} = 60 \text{ Torr}$ и $T = 580 \text{ K}$. Видно, что процесс в этом случае также характеризуется двумя ХП-вспышками, однако с периодом индукции уже 18 с, а время задержки между вспышками превышает 12 с. При одинаковых условиях эксперимента период индукции процесса увеличивается примерно в 6 раз, сильно увеличивается время задержки между холоднопламенными вспышками. Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что при низких температурах нормальный гексан более реакционноспособен, чем циклогексан. На рис. 2в приведена экспериментально

полученная зависимость саморазогрева (ΔT) от времени (τ) в реакции окисления пропана при $P_{C_3H_8} = 125 \text{ Torr}$, $P_{O_2} = 250 \text{ Torr}$ и $T = 600 \text{ K}$.

При этих условиях эксперимента, хотя и обеспечивается примерно одинаковая интенсивность холоднопламенных вспышек, что наблюдается у нормального и циклогексана в условиях рис. 1а и 1б, тем не менее, значение периода индукции увеличивается в десятки раз. Намного увеличивается также промежуток времени между холоднопламенными вспышками, т.е. реакционность в реакции окисления в ряду углеводородов *n*-гексан – циклогексан – пропан сильно уменьшается. Эти результаты подтверждают также данные, полученные по закономерностям ΔP -(τ).

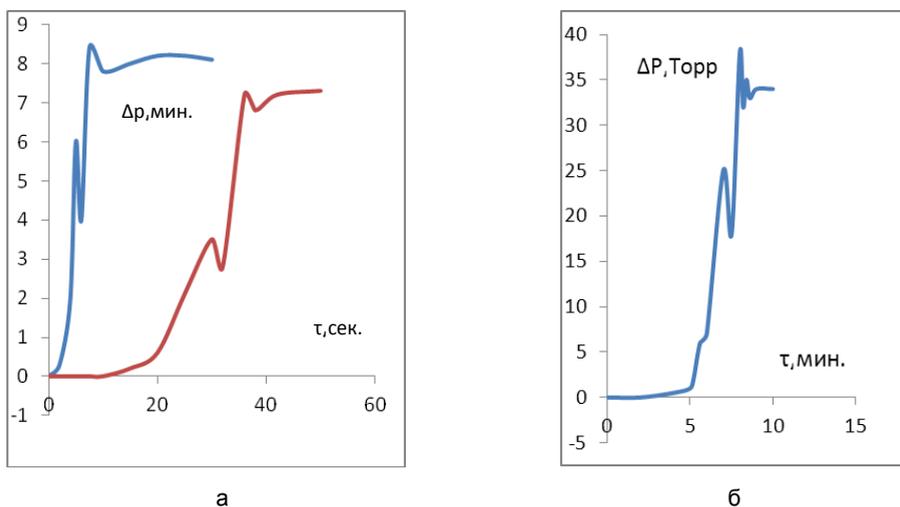


Рис. 3. Кинетика изменения давления (ΔP) от времени (τ) при окислении: а – нормального гексана при $P_{C_6H_{14}} = 20 \text{ Torr}$, б – циклогексана, $P_{C_6H_{12}} = 20 \text{ Torr}$, при $T_p = 558 \text{ K}$ и $P_{O_2} = 60 \text{ Torr}$ (для а и б) и в – пропана в реакторе при $P_{C_3H_8} = 125 \text{ Torr}$, $P_{O_2} = 250 \text{ Torr}$ и $T_p = 600 \text{ K}$.

Сравнение данных рис. 2 и 3 показывает, что кинетические характеристики процессов по саморазогреву ΔT -(τ) и по изменению давления ΔP -(τ) при неэкстремальном окислении вышеуказанных углеводородов идентичны.

Сравнительные характеристики окисления указанных углеводородов приведены в таблице.

Данные рис. 2 и 3, а также сводной таблицы свидетельствуют об относительно большой инертности пропана в процессе окисления по сравнению с гексанами, хотя энергии (С-Н) связи (CH_2) группы у алканов равны. Понятно, что реакции продолжения цепей при взаимодействии радикалов с этими группами должны протекать с одинаковой скоростью. Наблюдаемая разница реакционной способности вышеприведенных соединений, по всей вероятности связана со скоростями зарождения и разветвления реакционных цепей. Реакция разветвления цепей

у алканов в настоящее время связывается с реакциями изомеризации и распада гидропероксида алкила макрорадикалов O_2QOOH [12], где (Q — это скелет соответствующего углеводородного радикала). Ясно, что скорость реакции распада этого макрорадикала является функцией от природы соответствующего углеводорода.

Таблица

Сравнительные характеристики окисления нормального гексана, циклогексана и пропана

Характеристики реакции	$\Delta T, 1$	$\Delta T, 2$	(τ), с	($\Delta\tau$) (между пиками), с	Расход RH, %
$P_{C_6H_{12}} = 20, P_{O_2} = 60$	24	26	5	3	55
$P_{C_6H_{14}} = 20, P_{O_2} = 60$	19	24	18	9	51
$P_{C_3H_8} = 120, P_{O_2} = 250$	18	26	462	56	48

Как уже отмечалось, причина наблюдаемых явлений связана с реакциями не только разветвления, но и зарождения цепей. Отметим, что зарождение цепей при низкотемпературном окислении углеводородов происходит гетерогенно. В этом случае основная роль принадлежит процессам адсорбции и взаимодействия углеводородов с поверхностью реактора. В работе [15] отмечалось, что при взаимодействии реакционных частиц с поверхностью твёрдого тела происходит аккумуляция энергии на активных центрах последнего, что приводит к нестехиометричности состояния поверхности и выхода активных промежуточных соединений с поверхности в объём. Именно это является причиной высокой чувствительности реакций газофазного окисления органических соединений к поверхности реакционного сосуда.

В работе [16] показано, что энергия активации и температуры выхода радикалов с поверхности реактора в объём являются функцией состояния поверхности и природы углеводорода. В литературе имеются данные [17] по детальному изучению характеристик окисления бинарных смесей 1-гексен/толуол. Методом моделирования показано, что активные радикалы, образующиеся при окислении 1-гексена, промотируют окисление толуола. В работе [18] представлены данные по сравнительному влиянию трёх компонентов дизельного топлива на структуру ламинарного пламени метана.

Таким образом, полученные результаты могут служить основой для использования нормального гексана и циклогексана в качестве допинговых добавок для интенсификации процессов низкотемпературного окисления простейших, более пассивных, углеводородов, в частности, пропана.

**ՊՐՈՊԱՆԻ, Ն-ՆԵՔՍԱՆԻ ԵՎ ՑԻԿԼՈՆԵՔՍԱՆԻ ԱՅՐԱՄԱՆ
ՆԱԽԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹ-ԱԳՐԵՐԻ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԱՌԸ ԲՈՅԵՐԻ
ՏԻՐՈՒՅԹՈՒՄ**

Պ. Ս. ԴՈՒԿԱՍՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է պրոպանի, ն-հեքսանի և ցիկլոհեքսանի ցածր ջերմաստիճանային օքսիդացման բնակցիան ապակե բակտորում, սառը բոցերի տիրույթում, 558 K ջերմաստիճանում և 80 Տորր, ինչպես նաև 623 K և 250 Տորր պայմաններում: Ցույց է տրվել, որ փորձերի միևնույն պայմաններում ն-հեքսանի և ցիկլոհեքսանի օքսիդացման բնակցիայի արագությունը շատ ավելի մեծ է, քան պրոպանինը: Ցույց է տրվել նաև, որ ն-հեքսան/ցիկլոհեքսան սառը բոցային պոլսի անցման ծամանակահատվածը 5-7 անգամ փոքր է պրոպանի դեպքում դիտված համապատասխան արժեքներին:

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LOW-TEMPERATURE
COMBUSTION OF PROPANE, NORMAL HEXANE AND CYCLOHEXANE
IN THE FIELD OF COOL FLAMES**

P. S. GHUKASYAN

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

Propane, normal hexane and cyclohexane are important representatives of aliphatic linear and cyclic compounds. At the same time, propane is the first representative of liquefied gas, which is widely used both, as an alternative fuel, for cars, and in the petrochemical industry.

The reactions of oxidation of propane, normal hexane and cyclohexane, in the region of cool flame (CF) in a glass cylindrical reactor, at a total pressure of 80 Torr and at a temperature of 550 K, as well as 375 Torr and 623 K, respectively, were studied. It was found that, under the same conditions, the rate of oxidation of normal hexane and cyclohexane is much greater, and the flash delay time is much less compared with the speed and time of the flash retardation in the oxidation of propane. At the same time, it has also been established that the time for passage of a cool flame flare during the oxidation of n-hexane and cyclohexane is about 5-7 times less than that of propane. Comparative characteristics of oxidation of these hydrocarbons are given in the table.

Reaction characteristics	ΔT_1	ΔT_2	τ, sec	$\Delta\tau, sec$, (time between peaks)	Expenditure of RH, %
$P_{C_6H_{12}} = 20,$ $P_{O_2} = 60$	24 19	26 24	5 18	3 9	55 51
$P_{C_6H_{14}} = 20,$ $P_{O_2} = 60$					
$P_{C_3H_8} = 120,$ $P_{O_2} = 250$	18	26	462	56	48

Data summarizing in the table, indicates a relatively large inertness of propane during oxidation, compared with hexanes, although the energy (C-H) of the (CH₂) group bond in alkanes is equal. The observed difference in the reactivity of the above compounds, in all probability, is related to the rates of nucleation and branching of the reaction chains.

Thus, the results obtained can serve as a basis for the use of normal hexane and cyclohexane as doping additives to intensify the processes of low-temperature oxidation of the simplest, more passive, hydrocarbons, in particular propane.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gallagher S.M., Curran H.G., Metcalfe W.K.* // *Combustion & Flame*, 2008, v. 153, №1/2, p. 316.
- [2] *Owen K., Golley T.* // *Automotive Fuels Reference Book*. Warendale. PA, 1995, 530 p.
- [3] *Buda F., Heyberger B., Fournet R., Glfude P.A.* // *Energy & Fuels*, 2006, v. 20, №2, p.1450.
- [4] *Northrup Grumman* // *Diesel Fuel Oils*. X Report NGMS-232 PPS. January. 2004, 253 p.
- [5] *Мантациян А.А., Шагинян Ш.Э.* // *Хим. ж. Армении*, 2007, т.60, №4, с.843.
- [6] *Мантациян А.А., Шагинян Ш.Э.* // *Горение и плазмохимия*, 2007, т.5, №3, с.164.
- [7] *Мантациян А.А., Шагинян Ш.Э.* // *Хим. ж. Армении*, 2007, т.60, №5, с.906.
- [8] *Шагинян Ш.Э.* // *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, №2, с.251.
- [9] *Ксандопуло И.Г.* // *Химическая физика*, 2011, т.30, №8, с. 83.
- [10] *Orte J.P., Curran H.J., Simmie J.M.*, // *J.Phys. Chem. A*, 2006, v. 110, p.114.
- [11] *Dzanga K., Vanuona C., Cuarana H. J.* // *Combustion & Flame*, 2015, v. 162, №6, p. 4194.
- [12] *Yang F., Den F., Chjan P.A.* // *Energy & Fuels*, 2016, v. 20, №6, p. 5130.
- [13] *Yang F., Den F., Chjan P.A.* // *Energy & Fuels* 2016. v. 30, №1, p. 706.
- [14] *Гукасян П.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, №4, с 477.
- [15] *Гранкин В.П., Стыров В.В., Тюрин Ю.И.* // *ЖЭТФ*, 2002, т. 121, вып.2, с.274.
- [16] *Гукасян П.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, №3-4, с,197.
- [17] *Djbaili Y.M., Pailard N.Ch.* // *Int. J. of Chemical Khinetichs*, 2007, v.39, №9, p. 706.
- [18] *Pousse E., Tian Zy.* // *Combustion & Flame*, 2010, v. 1157, №7, p. 1236.

**КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО
ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ МЕТАНА НА ОСНОВЕ НАБОРА ВСЕХ
ВОЗМОЖНЫХ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ РЕАКЦИЙ**

А. А. МАНТАШЯН, Э. М. МАКАРЯН и М. А. ЭВИНЯН

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

Поступило: 14 VI 2018

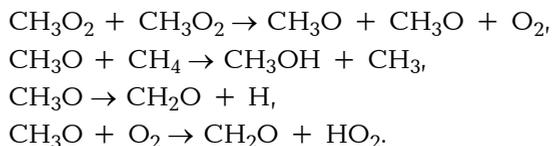
Выполнен численный кинетический анализ химического механизма цепной реакции окислительного превращения метана при 500 °С в режиме медленного горения. Анализ выполнен с учетом полного набора всех возможных элементарных реакций, которые могут участвовать в этом сложном радикально-цепном процессе. Показано, что определяющую роль в развитии процесса играют квадратичные реакции алкилпероксидных радикалов CH_3O_2 и линейные реакции образующихся при этом более активных алкоксильных радикалов CH_3O .

Рис. 5, табл. 2, библиографические ссылки 44.

Механизм окисления и медленного горения метана, простейшего углеводорода, продолжает оставаться в поле внимания исследователей во всем мире в силу ряда обстоятельств. С позиций теории химического превращения интерес к этому процессу определяется тем, что окисление метана по существу является модельной цепной реакцией с вырожденными разветвлениями цепей. Характерной кинетической особенностью реакции при этом является то, что, в отличие от процессов окисления других углеводородов, процесс в данном случае не осложнен и не сопровождается такими явлениями, как отрицательный температурный коэффициент (ОТК), холодные пламена и осцилляции, которые наблюдаются при окислении других углеводородов. В силу этих обстоятельств кинетический анализ процесса менее сложен для выявления ключевых стадий окислительного превращения углеводорода в режиме медленного горения. Полученные результаты могут иметь

определяющее значение для понимания механизма окисления углеводородов в целом. С практической точки зрения окислительное превращение метана представляет интерес как источник получения таких важных соединений, как метанол, формальдегид и «синтез-газ». Для разработки условий эффективного осуществления процесса в том или ином направлении необходимо достоверное знание детального химического механизма этого сложного радикально-цепного процесса, который характеризуется множеством элементарных реакций с участием атомов и свободных радикалов.

Первые модели механизма, отражающие кинетические особенности окисления метана, в начальном периоде включали небольшое число элементарных актов [1-3]. В последующем выдвигались различные гипотезы относительно элементарных актов, определяющих динамику и химизм этого сложного радикально-цепного процесса. Позже в работах [4-9] были получены первые прямые экспериментальные данные по свободным радикалам и их кинетическому поведению в процессах окисления как метана, так и других углеводородов. В результате было выявлено, что в этих процессах, как и предполагалось, действительно образуются пероксидные радикалы, которые, однако, накапливаются в неожиданно высоких концентрациях, достигающих величин 10^{13} - 10^{14} *частиц/см³* в широком интервале температур: от комнатной (фотохимическое окисление) до температур термического окисления. Эксперименты по изучению механизма окисления различных углеводородов на уровне свободных радикалов показали, что во всех случаях алкилпероксидные радикалы, накапливаясь в столь высоких концентрациях, вступают в квадратичные реакции, взаимодействуя друг с другом, образуя два более активных алкоксильных радикала. Последние ответственны за дальнейшее развитие цепей и образование промежуточных продуктов реакции. Поскольку квадратичная реакция радикалов друг с другом протекает практически без энергии активации, то концентрация пероксидных радикалов, обеспечивающая развитие цепей, мало зависит от температуры процесса и остается неизменной при всех температурах. В результате при окислении метана ключевыми в развитии процесса в целом и образовании продуктов реакции рассматриваются реакции:



На основании этих представлений в работе [10] путем численного анализа было показано, что данный набор элементарных реакций

может отражать основные характеристики цепной реакции окисления метана, наблюдаемые в экспериментах.

В данной работе поставлена задача осуществить кинетический анализ процесса окислительного превращения метана численным методом уже на основе полного набора всех возможных элементарных реакций, которые могут иметь место в этом сложном радикально-цепном процессе. Результаты такого анализа позволят выявить ключевые реакции, определяющие кинетические особенности процесса, и стать основой для разработки условий направленного селективного превращения метана в целевые продукты.

Результаты и их обсуждение

Полный набор всех возможных элементарных реакций, которые могут иметь место в сложном процессе химического превращения метана в окислительном режиме и для которых есть данные по константе скорости, представлены в табл. 1. Их всего 83. Численный кинетический анализ рассматриваемой химической модели проводился с использованием вычислительной программы SENKIN-CHEMKIN II [11]. Рассматривались реагирующие метан-кислородные смеси составов $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$ и $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:2$. Кинетический анализ динамики протекания процесса осуществлялся в основном для условий $P = 200 \text{ Torr}$ и $T = 500^\circ\text{C}$. Результаты анализа представлены в табл. 2, где приводятся полученные в расчетах такие характеристики процесса, как период индукции ($\tau_{\text{инд.}}$) и время завершения процесса ($\tau_{\text{реак.}}$), концентрации целевых продуктов реакции (CH_2O , CH_3OH , H_2 , CO), концентрации основных радикалов (CH_3O_2 , CH_3O , HO_2), а также отношения концентраций продуктов реакции $\alpha = [\text{CH}_3\text{OH}] : [\text{CH}_2\text{O}]$ и $\beta = [\text{H}_2] : [\text{CO}]$. Расчеты, проведенные на основе анализируемой модели, показали, что в процессе накапливаются действительно высокие концентрации пероксидных радикалов $10^{14} \text{ частиц/см}^3$, которые фиксировались в отмеченных выше экспериментах на радикальном уровне [4-9].

Расчеты, проведенные для реагирующей смеси при более высоком атмосферном давлении – $P = 760 \text{ Torr}$ и $T = 500^\circ\text{C}$ (строка 2 табл. 2), показали, что характеристики процесса мало изменяются. Кинетические кривые, построенные на основе этих данных, приводятся на рис. 1-3. Они полностью отражают динамику развития процесса. Относительно времени развития процесса, полученного в результате численного кинетического анализа, следует сказать, что оно определяется величинами констант скоростей элементарных реакций, на основе которых проводился расчет, и, естественно, будет в определенной мере отличаться от наблюдаемых в реальном эксперименте. Тем не менее,

расчетные данные полностью характеризуют динамику развития процесса и отражают все характерные особенности динамики развития вырожденно-разветвленной цепной реакции.

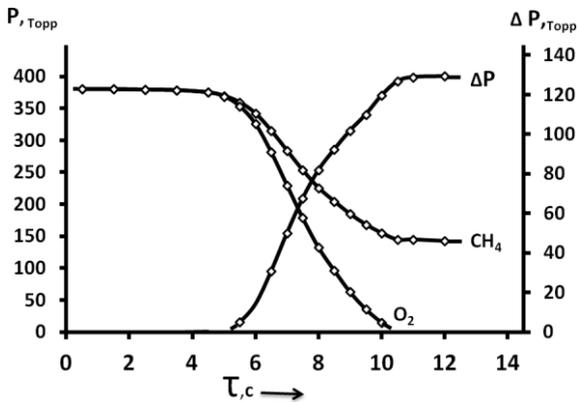


Рис. 1. Кинетика расхода реагентов (CH_4 , O_2) и изменения давления – ΔP . Состав реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$, $T = 500^\circ\text{C}$, $P = 760 \text{ Torr}$.

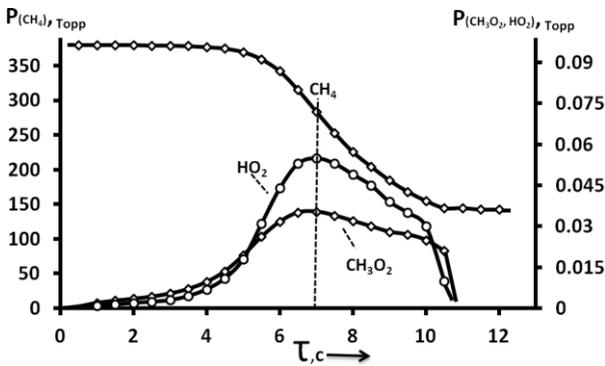


Рис. 2. Кинетика расхода реагентов CH_4 и накопления радикалов CH_3O_2 , HO_2 . Состав реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$, $T = 500^\circ\text{C}$, $P = 760 \text{ Torr}$.

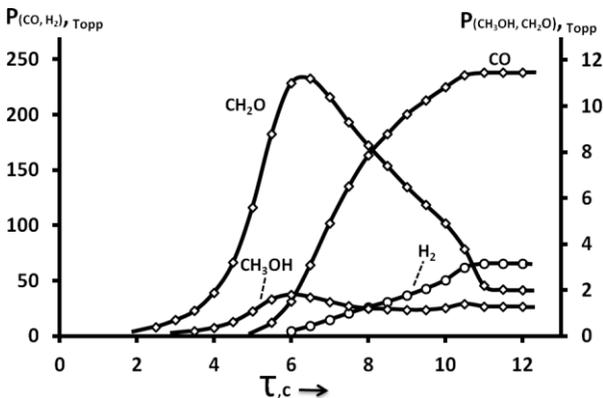


Рис. 3. Кинетика накопления продуктов реакции (CH_2O , CH_3OH , H_2 , CO). Состав реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$, $T = 500^\circ\text{C}$, $P = 760 \text{ Torr}$.

Установление роли и вклада отдельных каналов в развитии процесса химического превращения метана в проводимом кинетическом анализе осуществлялось путем исключения из анализируемой модели отдельных элементарных реакций.

Для образования формальдегида, который является одним из главных промежуточных продуктов, в модели предусмотрен ряд

каналов. Он может образоваться непосредственно при взаимодействии метильных радикалов CH_3 с кислородом по реакции (3), а также в реакциях радикалов CH_3O_2 по реакциям (12) и (17). Реакция (17) изомеризации и распада пероксидных радикалов обсуждается уже в первых работах по механизму окисления метана [1,3]. Для выявления ее вклада в образование формальдегида в расчетах она была исключена из модели (строка 3 табл. 2). Как видим, в результатах анализа ничего не изменилось по сравнению с результатом, когда в модели присутствуют все 83 реакции. Отсюда следует, что реакция (17) с приведенной в табл. 1 константой скорости [12] в данных условиях ничего не привносит в образование формальдегида. Увеличение константы скорости ее в десять и сто раз также не меняют картину. Изменения в процессе наблюдаются лишь при увеличении константы скорости в тысячу раз (строка 4 табл. 2). Необходимо отметить, что константа скорости этой реакции, приведенная в модели по данным работы [12], получена не экспериментально, а теоретически. К сожалению, в литературе нет экспериментально установленных данных по константе скорости этой реакции. Однако экспериментально установлена константа скорости распада изомеризованной формы этого радикала:



для которой приводится только численная величина $k_{17^1} = 5 \cdot 10^4 \text{ с}$, полученная при $T = 249 \text{ K}$ [13].

Результаты расчета, полученные на основе этой величины константы скорости, показывают, что процесс в этом случае протекает с высокой скоростью образования формальдегида. Образование метилового спирта подавлено (α уменьшилась на четыре порядка). Как видим, результаты, полученные на основе имеющихся данных по константе скорости реакции (17), не позволяют обоснованно судить о протекании и вкладе ее в развитие процесса. Тем не менее, она формально остается в анализируемой модели с константой скорости, которая получена теоретически в работе [12] и представлена в аррениусовской форме.

Источником образования формальдегида из предусмотренных в модели реакций являются не только радикалы CH_3O_2 , но и радикалы CH_3O , образование которых в модели имеет место по нескольким каналам. В частности, эти радикалы образуются в результате распада гидропероксида метила CH_3OOH по реакции

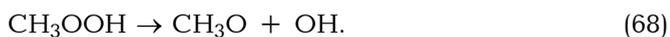


Таблица 1

Набор всех возможных элементарных реакций процесса окислительного превращения метана в режиме медленного горения

№	Реакция	Константа реакции $k = A T^n \exp(-E/RT)$			Порядок	Литература
		A , моль, см, с	n	E , кал/моль		
1	$\text{CH}_4 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{HO}_2$	$3.97 \cdot 10^{13}$	0.0	56800.0	2	14
2	$\text{CH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{O}$	$7.52 \cdot 10^{12}$	0.0	28200.0	2	15
3	$\text{CH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$	$1.85 \cdot 10^{12}$	0.0	20260.0	2	16
4	$\text{CH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{O}_2$	$8.1 \cdot 10^{11}$	0.0	0.0	2	17
5	$\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_4 + \text{HCO}$	$4.10 \cdot 10^{12}$	0.0	8840.0	2	14
6	$\text{CH}_3 + \text{HCO} \rightarrow \text{CH}_4 + \text{CO}$	$1.20 \cdot 10^{14}$	0.0	0.0	2	18
7	$\text{CH}_3 + \text{CH}_3 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_6$	$3.60 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	19
8	$\text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{HO}_2$	$1.2 \cdot 10^{10}$	0.0	- 600.0	2	18
9	$\text{CH}_3 + \text{M} \rightarrow \text{CH}_2 + \text{H} + \text{M}$	$1.00 \cdot 10^{16}$	0.0	90500.0	2	14
10	$\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_4$	$2.40 \cdot 10^{11}$	0.0	10400.0	2	20
11	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{O} + \text{O}_2$	$4.45 \cdot 10^{11}$	0.0	1000.0	2	21
12	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2$	$4.45 \cdot 10^{11}$	0.0	1000.0	2	21
13	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{O}_2\text{H} + \text{HO}_2$	$2.40 \cdot 10^{12}$	0.0	9930.0	2	18
14	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{OOH}$	$1.80 \cdot 10^{11}$	0.0	18500.0	2	18
15	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{OOH}$	$1.81 \cdot 10^{12}$	0.0	13700.0	2	22
16	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{OOH} + \text{CH}_2\text{O}$	$3.01 \cdot 10^{11}$	0.0	0.0	2	18
17	$\text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$	$2.48 \cdot 10^3$	2.98	40000.0	1	12
18	$\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_3$	$3.01 \cdot 10^{13}$	0.0	26000.0	2	18
19	$\text{CH}_3\text{O}_2 + \text{H}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{OOH} + \text{H}$	$1.57 \cdot 10^{11}$	0.0	8840.0	2	18
20	$\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO} + \text{CH}_3\text{OH}$	$1.00 \cdot 10^{11}$	0.0	2980.0	2	18

Продолжение таблицы 1

21	$\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{OH}$	$3.00 \cdot 10^{11}$	0.0	4060.0	2	22
22	$\text{CH}_3\text{O} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$	$3.01 \cdot 10^9$	0.0	2580.0	2	22
23	$\text{CH}_3\text{O} + \text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{OH}$	$6.02 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	18
24	$\text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}$	$6.80 \cdot 10^{13}$	0.0	26320.0	1	23
25	$\text{CH}_3\text{O} + \text{M} \rightarrow \text{H} + \text{CH}_2\text{O} + \text{M}$	$5.42 \cdot 10^{13}$	0.0	13500.0	2	24
26	$\text{CH}_3\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	$4.70 \cdot 10^{10}$	0.0	2280.0	2	25
27	$\text{HO}_2 + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$	$9.03 \cdot 10^{12}$	0.0	24630.0	2	14
28	$\text{HO}_2 + \text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{OH}$	$2.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	18
29	$\text{HO}_2 + \text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{O}_2$	$3.60 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	18
30	$\text{HO}_2 + \text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{OOH} + \text{O}_2$	$2.20 \cdot 10^{11}$	0.0	-1550.0	2	21
31	$\text{HO}_2 + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO} + \text{H}_2\text{O}_2$	$3.01 \cdot 10^{12}$	0.0	13070.0	2	14
32	$\text{HO}_2 + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2$	$9.60 \cdot 10^{10}$	0.0	12570.0	2	22
33	$\text{HO}_2 + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	$1.14 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	26
34	$\text{HO}_2 + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}$	$7.30 \cdot 10^{11}$	0.0	18470.0	2	27
35	$\text{HO}_2 + \text{CO} \rightarrow \text{OH} + \text{CO}_2$	$1.50 \cdot 10^{14}$	0.0	23700.0	2	27
36	$\text{H} + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{H}_2$	$1.77 \cdot 10^{14}$	0.0	13770.0	2	28
37	$\text{H} + \text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2$	$2.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	27
38	$\text{H} + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + \text{HCO}$	$8.60 \cdot 10^{12}$	0.0	3460.0	2	29
39	$\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{O}$	$1.10 \cdot 10^{14}$	0.0	15500.0	2	30
40	$\text{H} + \text{O}_2 + \text{M} \rightarrow \text{HO}_2 + \text{M}$	$1.95 \cdot 10^{16}$	0.0	0.0	3	31
41	$\text{H} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2$	$2.99 \cdot 10^{11}$	0.0	14140.0	2	32
42	$\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2 + \text{HO}_2$	$1.69 \cdot 10^{12}$	0.0	3760.0	2	14
43	$\text{H} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2 + \text{O}_2$	$4.28 \cdot 10^{13}$	0.0	1410.0	2	14
44	$\text{H} + \text{HCO} \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2$	$1.20 \cdot 10^{11}$	0.0	0.0	2	18
45	$\text{H} + \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3 + \text{OH}$	$1.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	22

Продолжение таблицы 1

46	$\text{H} + \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2$	$6.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	22
47	$\text{OH} + \text{CH}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3$	$5.70 \cdot 10^{13}$	0.0	8200.0	2	33
48	$\text{OH} + \text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$	$1.81 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	19
49	$\text{OH} + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO} + \text{H}_2\text{O}$	$6.02 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	34
50	$\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HO}_2$	$1.00 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	31
51	$\text{OH} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	$3.30 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	35
52	$\text{OH} + \text{CO} \rightarrow \text{H} + \text{CO}_2$	$8.50 \cdot 10^{10}$	0.0	0.0	2	36
53	$\text{OH} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{O}$	$9.99 \cdot 10^{12}$	0.0	1700.0	2	27
54	$\text{OH} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{OH}$	$1.86 \cdot 10^{12}$	0.0	720.0	2	21
55	$\text{OH} + \text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3\text{OH}$	$1.20 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	37
56	$\text{OH} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{H}$	$4.60 \cdot 10^{12}$	0.0	4170.0	2	31
57	$\text{OH} + \text{HCO} \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$	$1.10 \cdot 10^{14}$	0.0	0.0	2	38
58	$\text{O} + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3 + \text{OH}$	$2.83 \cdot 10^{14}$	0.0	12930	2	39
59	$\text{O} + \text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{H}$	$8.40 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	14
60	$\text{O} + \text{CH}_3\text{O} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$	$6.02 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	18
61	$\text{O} + \text{CH}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO} + \text{OH}$	$1.80 \cdot 10^{13}$	0.0	3080.0	2	18
62	$\text{O} + \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{OH}$	$5.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	22
63	$\text{O} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{OH}$	$9.99 \cdot 10^{12}$	0.0	4690.0	2	27
64	$\text{O} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OH} + \text{OH}$	$9.81 \cdot 10^{12}$	0.0	4510.0	2	40
65	$\text{O} + \text{HCO} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}$	$3.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	14
66	$\text{O} + \text{HCO} \rightarrow \text{CO} + \text{OH}$	$3.00 \cdot 10^{13}$	0.0	0.0	2	14
67	$\text{O} + \text{H}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{H}$	$4.30 \cdot 10^{13}$	0.0	10430.0	2	41
68	$\text{CH}_3\text{OOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{O} + \text{OH}$	$6.00 \cdot 10^{14}$	0.0	42280.0	2	24
69	$\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{OH}$	$3.00 \cdot 10^{14}$	0.0	48500.0	1	14
70	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{M} \rightarrow \text{OH} + \text{OH} + \text{M}$	$9.31 \cdot 10^{15}$	0.0	42110.0	2	42
71	$\text{CH}_2\text{OH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{HO}_2$	$5.80 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	21

Продолжение таблицы 1

72	$\text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HCO} + \text{HO}_2$	$8.00 \cdot 10^{15}$	0.0	53500.0	2	15
73	$\text{CH}_2\text{O} + \text{M} \rightarrow \text{CHO} + \text{H} + \text{M}$	$1.26 \cdot 10^{16}$	0.0	77860.0	2	14
74	$\text{CH}_2\text{O} + \text{M} \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2 + \text{M}$	$5.65 \cdot 10^{15}$	0.0	69550.0	2	43
75	$\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow \text{HCO} + \text{CH}_3\text{OOH}$	$1.98 \cdot 10^{12}$	0.0	11660.0	2	18
76	$\text{HCO} + \text{M} \rightarrow \text{H} + \text{CO} + \text{M}$	$3.99 \cdot 10^{13}$	0.0	15520.0	2	44
77	$\text{HCO} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2 + \text{CO}$	$3.10 \cdot 10^{12}$	0.0	0.0	2	21
78	$\text{CH}_3\text{O}_2 \rightarrow 0.5\text{C}_2\text{H}_6 + \text{O}_2$	$7.94 \cdot 10^{-1}$	0.0	0.0		
79	$\text{HO}_2 \rightarrow 0.5\text{H}_2\text{O} + 0.75\text{O}_2$	$5.01 \cdot 10^{-1}$	0.0	20000.0		
80	$\text{CH}_3\text{O} \rightarrow 0.5\text{C}_2\text{H}_6 + 0.5\text{O}_2$	$2.51 \cdot 10^{-2}$	0.0	0.0		
81	$\text{CH}_3 \rightarrow 0.5\text{C}_2\text{H}_6$	$5.01 \cdot 10^1$	0.0	0.0		
82	$\text{CH}_3\text{OOH} \rightarrow 0.5\text{C}_2\text{H}_6 + 0.5\text{H}_2\text{O} + 0.75\text{O}_2$	$1.00 \cdot 10^{10}$	0.0	40000.0		
83	$\text{OH} \rightarrow 0.5\text{H}_2\text{O}_2$	$7.94 \cdot 10^4$	0.0	0.0		

Таблица 2

Результаты кинетического анализа процесса окислительного превращения метана в режиме медленного горения

№	Время индукции $\tau_{\text{инд}}$ и завершения процесса $\tau_{\text{реак}}$, с		Концентрации продуктов реакции и свободных радикалов, молек/см ³							α	β	Примечания
	$\tau_{\text{инд}}$	$\tau_{\text{реак}}$	CH ₂ O	CH ₃ OH	CO	H ₂	CH ₃ O ₂	CH ₃ O	HO ₂			
1	12.04	32.69	3.59•10 ¹⁶	8.21•10 ¹⁵	2.09•10 ¹⁷	7.56•10 ¹⁶	1.78•10 ¹⁴	3.56•10 ¹⁰	1.94•10 ¹⁴	2.29•10 ⁻¹	3.62•10 ⁻¹	
2	5.75	11.5	1.34•10 ¹⁷	2.00•10 ¹⁶	7.68•10 ¹⁷	1.10•10 ¹⁷	4.19•10 ¹⁴	2.98•10 ¹¹	6.34•10 ¹⁴	1.47•10 ⁻¹	1.43•10 ⁻¹	P = 760 Торр
3	12.28	33.46	3.63•10 ¹⁶	8.39•10 ¹⁵	1.92•10 ¹⁷	7.04•10 ¹⁶	1.78•10 ¹⁴	3.55•10 ¹⁰	1.93•10 ¹⁴	2.31•10 ⁻¹	3.67•10 ⁻¹	k17 = 0
4	24.31	33.80	4.20•10 ¹⁶	9.79•10 ¹³	2.55•10 ¹⁷	1.07•10 ¹⁶	2.28•10 ¹³	3.39•10 ⁹	1.85•10 ¹⁴	2.33•10 ⁻³	4.20•10 ⁻²	k17 × 1000
5	27.65	38.00	4.24•10 ¹⁶	1.43•10 ¹²	2.60•10 ¹⁷	5.53•10 ¹⁵	2.14•10 ¹²	4.82•10 ⁸	1.73•10 ¹⁴	3.36•10 ⁻⁵	2.13•10 ⁻²	k17 = 5.0•10 ⁴ , c ⁻¹
6	79.33	136.47	9.80•10 ¹⁵	5.23•10 ¹⁵	3.76•10 ¹⁷	7.96•10 ¹⁶	9.43•10 ¹³	3.63•10 ⁹	6.86•10 ¹³	5.34•10 ⁻¹	2.13•10 ⁻¹	k68 = 0
7	20.25	45.81	3.09•10 ¹⁶	1.15•10 ¹⁶	5.99•10 ¹⁶	1.95•10 ¹⁶	1.64•10 ¹⁴	1.54•10 ¹⁰	1.20•10 ¹⁴	3.72•10 ⁻¹	3.26•10 ⁻¹	k11 = 0
8	4.00	12.70	3.74•10 ¹⁶	4.11•10 ¹³	7.94•10 ¹⁶	3.90•10 ¹⁶	2.98•10 ¹⁴	7.20•10 ¹⁰	2.48•10 ¹⁴	1.10•10 ⁻³	4.91•10 ⁻¹	k12 = 0
9	2.50	7.80	1.30•10 ¹⁶	6.80•10 ¹²	4.55•10 ¹⁵	4.04•10 ¹⁵	2.22•10 ¹⁵	1.58•10 ¹¹	1.58•10 ¹⁴	5.23•10 ⁻⁴	8.88•10 ⁻¹	k 11,12 = 0
10	2.60	7.80	1.30•10 ¹⁶	6.80•10 ¹²	4.55•10 ¹⁵	4.04•10 ¹⁵	2.22•10 ¹⁵	1.58•10 ¹¹	1.58•10 ¹⁴	5.23•10 ⁻⁴	8.88•10 ⁻¹	k 3,11,12 = 0
11	12.04	32.59	3.62•10 ¹⁶	8.30•10 ¹⁵	1.89•10 ¹⁷	6.84•10 ¹⁶	1.74•10 ¹⁴	3.54•10 ¹⁰	1.93•10 ¹⁴	2.29•10 ⁻¹	3.62•10 ⁻¹	k72 = 0
12	150.25	238.31	2.12•10 ¹⁵	1.15•10 ¹⁵	2.84•10 ¹⁷	3.88•10 ¹⁶	5.57•10 ¹³	1.24•10 ⁹	6.60•10 ¹³	5.42•10 ⁻¹	1.37•10 ⁻¹	k68,69,70,72 = 0

$$\alpha = [\text{CH}_3\text{OH}]:[\text{CH}_2\text{O}], \beta = [\text{H}_2]:[\text{CO}]$$

Исключение реакции (68) из модели (строка 6 табл. 2) приводит к резкому возрастанию периода индукции $\tau_{\text{инд}}$ и времени развития процесса $\tau_{\text{реак}}$. В целом, что свидетельствует о ее важном вкладе в развитие цепей, т.к. она является источником размножения активных центров. Гидропероксид метила образуется в ряде реакций (13)–(16), (30). Процесс образования CH_3OOH по реакции (30), в частности, из двух малоактивных пероксидных радикалов CH_3O_2 и HO_2 с дальнейшим распадом его на два активных радикала CH_3O и OH , по существу является процессом положительного взаимодействия цепей. Исключение этого процесса из модели, как мы видим, приводит к замедлению процесса, начиная с периода индукции.

Другим источником радикалов CH_3O , а также образования CH_2O и CH_3OH являются квадратичные реакции радикалов CH_3O_2 – (11) и (12). Радикал CH_3O может образоваться также по реакции (2) – прямого взаимодействия радикалов CH_3 с O_2 . Однако протекание последней при $T = 500^\circ\text{C}$ маловероятно, т.к. требует высокую энергию активации ($E = 28\text{--}30$ ккал/моль), и поэтому при $T = 500^\circ\text{C}$ должна уступать реакции (4) образования пероксидных радикалов CH_3O_2 . Она протекает с нулевой энергией активации, и поэтому должна всецело уводить радикалы CH_3 . Таким образом, образующиеся в окислительном процессе радикалы CH_3 должны быстро переходить в радикалы CH_3O_2 , последующие реакции которых и должны определять дальнейшее развитие цепей и образование продуктов. Исходя из этого вкладом реакции (2) в развитие окислительного превращения метана в наших условиях можно пренебречь.

Исключение реакции (11) как источника образования радикалов CH_3O приводит к некоторому замедлению процесса и небольшому возрастанию концентрации CH_3OH , а также концентраций радикалов CH_3O_2 и CH_3O (строка 7 табл. 2). Концентрация метилового спирта существенно снижается, если из модели исключить реакцию (12) (строка 8 табл.2). При этом примерно на два порядка уменьшается показатель α . Соотношение концентраций CH_2O и CH_3OH еще резко меняется при исключении из модели, наряду с реакцией (11), также реакции (12) (строка 9 табл. 2). Важно отметить, что если вместе с реакциями (11) и (12) из модели исключить реакцию (3)



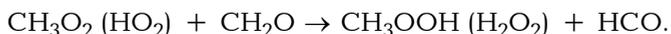
которая часто рассматривается как основной канал образования формальдегида в процессе окисления метана, то в показателях процесса ничего не меняется (строка 10 табл. 2). Это означает, что она не может конкурировать с другими каналами, приводящими к образованию формальдегида.

Принято считать, что формальдегид является главным промежуточным продуктом, ответственным за вырожденное разветвление цепей по реакции

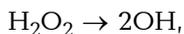


Однако исключение ее из модели не оказывает какого-либо влияния на протекание процесса (строка 11 табл. 2).

Процесс сильно затормаживается, если из модели исключить реакции (68)-(70) (строка 12 табл. 2). Это реакции распада пероксидов CH_3OON и H_2O_2 , которые могут образоваться в результате реакций радикалов CH_3O_2 и НО_2 с исходными реагентами, промежуточными продуктами, а также при взаимодействии друг с другом. Важными являются реакции пероксидных радикалов с формальдегидом, которые, по сути, являются стартовыми в процессе разветвления цепей. В результате образуются пероксид и новый радикал. Пероксид затем распадается, образуя два радикала. В итоге реакция пероксидного радикала с формальдегидом приведет к образованию трех радикалов:



Затем следуют реакции:



Важно отметить, что в то же время реакции других, не пероксидных радикалов, с формальдегидом являются просто реакциями продолжения цепи.

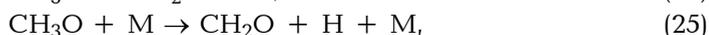
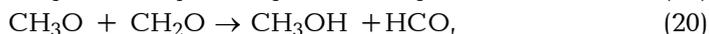
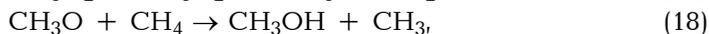
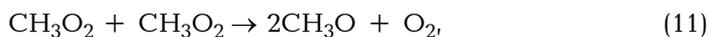
Таким образом, полученные результаты приводят к выводу, что вырожденное разветвление цепей является сложным процессом, состоящим из нескольких стадий, а не единичным элементарным актом, как это было принято считать. В качестве реакции разветвления в модели представлена также элементарная реакция



которая в цепной реакции окисления водорода является основной реакцией разветвления цепей. Ее исключение из анализируемой модели не оказывает какого-либо влияния на протекание процесса. В процессе окисления метана атомы водорода быстрее расходуются в ряде других элементарных реакций, конкурирующих с реакцией (39), поэтому ее вклад в процесс разветвления цепей оказывается неощутимым.

Таким образом, кинетический анализ показывает, что окислительное превращение метана в режиме медленного горения является сложной вырожденно-разветвленной реакцией, в которой, действительно, в соответствии с экспериментальными данными по свободным радикалам

важную роль играют нелинейные – квадратичные реакции алкилпероксидных радикалов. Это реакции:



Относительно реакции (12), в которой квадратичное взаимодействие пероксидных радикалов в одном акте без промежуточного образования радикалов CH_3O приводит к образованию CH_2O и CH_3OH



трудно судить однозначно. Легче предположить, что это брутто-реакция, представляющая последовательное протекание двух реакций:



и протекающей вслед за ней



Однако во всех случаях важным выводом, который следует из результатов кинетического анализа рассматриваемой модели, охватывающей все возможные элементарные реакции, которые могут протекать в этом сложном процессе, является то, что образование промежуточных продуктов в цепной реакции окисления метана имеет место в результате реакций метилпероксидных радикалов CH_3O_2 . Последние, накапливаясь в высоких концентрациях, взаимодействуют друг с другом в квадратичных реакциях с образованием радикалов CH_3O , обеспечивая тем самым образование таких продуктов реакции, как формальдегид и метанол. В другой нелинейной реакции радикалов CH_3O_2 с радикалами HO_2 может образоваться гидропероксид метила CH_3OOH , который, распадаясь, образует те же радикалы CH_3O – источник формальдегида и метанола.

Другие обсуждаемые в литературе каналы образования этих продуктов, как показал кинетический анализ, в процессе медленного горения метана со значимой скоростью не протекают. В этом режиме процесса метильные радикалы CH_3 , возникающие в актах зарождения и развития цепей, быстро переходят в метилпероксидные радикалы CH_3O_2 . Другие реакции взаимодействия радикалов CH_3 с кислородом (2), (3) оказываются вне конкуренции с реакцией (4).

Образование водорода и монооксида углерода — компонентов синтез-газа — имеет место в результате дальнейшего превращения формальдегида.

Полученные результаты кинетического анализа химического механизма превращения метана в режиме медленного горения позволяют подойти к научно-обоснованному подбору режимов направленного осуществления процесса в том или ином направлении. Например, важно установить, как должно влиять изменение температуры процесса на параметры α и β .

На рис. 4 представлена зависимость параметра α — показателя направленного превращения метана в метанол, от температуры: когда в модели процесса участвуют все 83 элементарные реакции и когда из модели исключена реакция (12). В отсутствие реакции (12) основным источником образования метанола и формальдегида являются реакции (19)-(27) метоксильных радикалов CH_3O , которые, в свою очередь, образуются в реакциях (12) и (68). Понижение температуры должно более эффективно способствовать торможению образования формальдегида по каналам (24), (25), чем образованию метанола по каналам (19)-(22). В результате, как это следует из данных, представленных на рис. 4, показатель α возрастает примерно на порядок при понижении температуры от 500 до 380 °С. В то же время, если реакция (12) не исключена из модели, показатель α в том же интервале температур уменьшается всего в 2-2,5 раза. При этом абсолютные величины α на два порядка выше, т.к. реакция (12) снабжает процесс формальдегидом и метанолом в равных количествах, и только к этому добавляется все, что привносит реакция (11) в результате последующих реакций радикалов CH_3O .

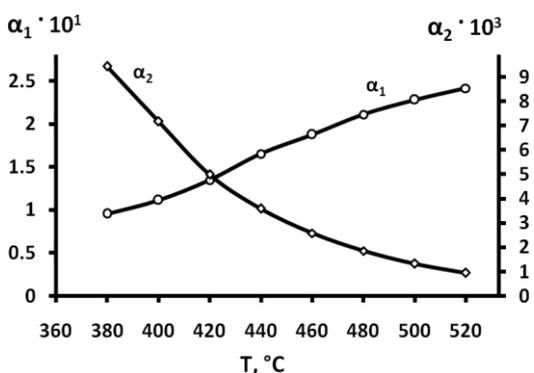


Рис. 4. Изменение параметра $\alpha = [\text{CH}_3\text{OH}]:[\text{CH}_2\text{O}]$ с температурой: α_1 — в условиях протекания набора всех 83 реакций; α_2 — при исключении реакции (12) из модели. Состав реагирующей смеси $\text{CH}_4:\text{O}_2 = 1:1$, $P = 200$ Торр.

Другой параметр β , характеризующий отношение концентраций водорода и монооксида углерода — компонентов синтез-газа, образующихся в процессе с повышением температуры, возрастает, и

исключение реакции (12) практически не влияет на эту характеристику процесса (рис. 5).

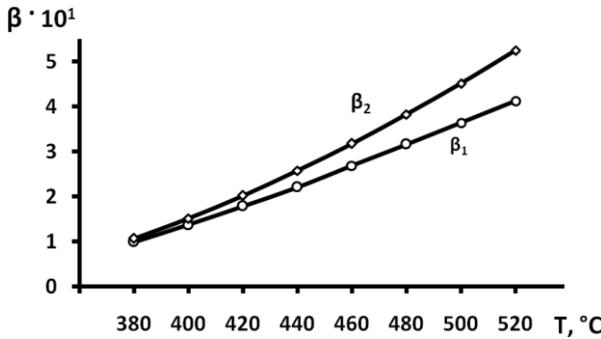


Рис. 5. Изменение параметра $\beta = [H_2]:[CO]$ с температурой: β_1 – в условиях протекания набора всех 83 реакций; β_2 – при исключении реакции (12) из модели. Состав реагирующей смеси $CH_4:O_2 = 1:1$, $P = 200 \text{ Торр}$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для установления оптимальных условий осуществления окислительного превращения метана в том или ином направлении, необходимы подробные исследования по определению параметрических характеристик процесса.

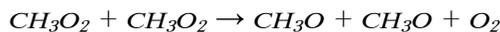
Основной вывод, который следует из кинетического анализа окислительного превращения метана, следующий: метильные радикалы, которые возникают в стадии зарождения цепей, а затем и при дальнейшем продолжении цепей, с высокой скоростью переходят в метилпероксидные радикалы CH_3O_2 . Дальнейшими реакциями этих и образующихся при их квадратичном взаимодействии метоксильных радикалов, в основном, определяются развитие всего окислительного процесса и образование основных продуктов реакции в режиме медленного горения.

ՄԵԹԱՆԻ ՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ՌԱԳԻԿԱԼԱՇՂԹԱՅԱԿԱՆ ԴՐՈՑԵՍԻ ԿԻՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ԱՆԱԼԻԶԸ, ՆԻՄՆՎԱԾ ԲՈՒՈՐ ՆՆԱՐԱՎՈՐ ՏԱՐԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՆԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ

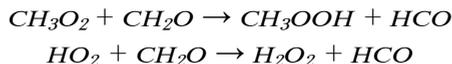
Ա. Ն. ՄԱՆԹԱՇՅԱՆ, Է. Մ. ՄԱԿԱՐՅԱՆ և Մ. Ա. ԷՎԻՆՅԱՆ

Իրականացվել է մեթանի օքսիդացման ռադիկալաշղթայական պրոցեսի կինետիկական անալիզ թվային եղանակով:

Կինետիկական անալիզը ցույց է տալիս, որ նախկինում ստացված ռադիկալների վերաբերյալ էքսպերիմենտալ տվյալներին համապատասխան պրոցեսում առաջանում են CH_3O_2 և HO_2 պերօքսիդային ռադիկալների բարձր կոնցենտրացիաները, հասնելով 10^{13} - 10^{14} ռադիկալ/սմ³ արժեքների: Այդ ռադիկալների ռեակցիաները մեթանի օքսիդացման պրոցեսում ունեն սկզբունքային դերակատարում: Կուտակվելով այդքան բարձր կոնցենտրացիաներով՝ ալիլ-պերօքսիդային ռադիկալները փոխազդում են միմյանց հետ քառակուսային ռեակցիայով, առաջացնելով ակտիվ մեթօքսի ռադիկալներ



CH₃OH և CH₂O արգասիքների առաջացումը, ինչպես նաև շղթաների հետագա զարգացումները իրականանում են այդ ռադիկալների ռեակցիաների հետագա զարգացումներով: Շղթաների ճյուղավորումը իրականացվում է բարդ պրոցեսում, կապված CH₃O₂ և HO₂ ռադիկալների ռեակցիայի ակտիվ արգասիքի ֆորմալդեհիդի հետ փոխազդման ռեակցիաներով՝



Առաջացած արգասիքների և HCO ռադիկալի տարալուծումը բերում է նոր ակտիվ կենտրոնների՝ OH և H առաջացման: Այս ռեակցիաների արդյունքում CH₃O₂ կամ HO₂ ակտիվ կենտրոնը, մտնելով CH₂O-ի հետ ռեակցիայի մեջ, բերում է երեք ակտիվ կենտրոնների առաջացման: Արդյունքում իրականանում է շղթաների ճյուղավորում:

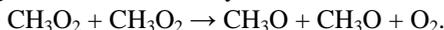
KINETIC ANALYSIS OF THE MECHANISM OF RADICAL-CHAIN PROCESS OF METHANE OXIDATION BASED ON THE SET OF ALL POSSIBLE ELEMENTARY REACTIONS

A. A. MANTASHYAN, E. M. MAKARYAN and M. A. EVINYAN

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

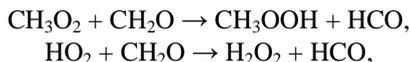
A numerical kinetic analysis of the mechanism of the radical chain process of oxidative conversion of methane was carried out on the basis of a complete set of all possible elementary reactions that could take place in this complex chemical process.

Kinetic analysis showed that, in accordance with the previously established experimental data on free radicals obtained during the oxidation of hydrocarbons, peroxide radicals CH₃O₂ and HO₂ were formed in the process at high concentrations reaching 10¹³-10¹⁴ radicals/cm³. The reactions of these radicals play a key role in the development of the chain reaction of methane oxidation. Accumulating at such high concentrations, they - alkylperoxide radicals enter into quadratic reactions of interaction with each other forming more active methoxy radicals



The formation of products such as CH₃OH and CH₂O and the further development of chains are associated with further reactions of these radicals.

The branching of chains is a complex process and is associated with the reactions of peroxide radicals CH₃O₂ and HO₂ with the active reaction intermediate formaldehyde



and the further decomposition of the formed products and HCO radical with the formation of active centers the OH and H. As a result of these reactions, the active center of CH₃O₂ or HO₂ reacting with CH₂O leads to the formation of three active centers.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Семенов Н.Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М., Изд. АН СССР, 1958, с. 568.

- [2] *Льюис Б., Эльбе Г.* Горение, пламя и взрывы в газах. М., Мир, 1968, с. 92.
- [3] *Епиколорупан N.S.* Kinetics and mechanism of methane oxidation. / 7-th Symposium on Combustion, Butter Werths, London. 1959, p. 157.
- [4] *Мантаяян А.А., Бейбутян М.А., Саакян А.С., Налбандян А.Б* // ДАН СССР, 1972, т. 202, №6, с. 120.
- [5] *Мантаяян А.А., Хачатрян Л.А., Ниазян О.М* // Журнал физической химии, 1977, т. 51, № 2. с. 341.
- [6] *Мантаяян А.А., Арсентьев С.Д* // Кинетика и катализ, 1981, т. 22, № 4, с. 898.
- [7] *Мантаяян А.А., Хачатрян Л.А., Ниазян О.М., Арсентьев С.Д.* // Кинетика и катализ. 1981, т. 22, № 3, с. 580.
- [8] *Хачатрян Л.А., Ниазян О.М., Мантаяян А.А.* // Арм. хим. ж., 1981, т. 34, №4, с.267.
- [9] *Гукасян П.С., Мантаяян А.А., Саядян Р.А.* // Физика горения и взрыва, 1976, т. 12, №5, с. 789.
- [10] *Mantashyan A.A., Sarkisyan L.A.* // Chem.Phys. Reports, 2000, v. 19, №2, p. 419.
- [11] *Lutz A.E., Kee R.J., Miller J.A.* / SENKIN: A FORTRAN program for predicting homogeneous gas phase chemical kinetics with sensitivity analysis. Sandia National Laboratory Report SAND-87-8248, Livermore, CA (USA) (available at <http://www.osti.gov/scitech/biblio/5371815>)
- [12] *Villano S.M., Huynh L.K., Carstensen H.H., Dean A.M.* // J. Phys. Chem. A, 2011, v. 115 (46), p. 13425.
- [13] *Vaghjiani G.L., A.R. Ravishankara.* // J. Phys. Chem., 1989a, v. 93, p.1948.
- [14] *Baulch D.L., Cobos C.J., Cox R.A., Esser C., Frank P., Just Th., Kerr J.A., Pilling M.J., Troe J., Walker R.W., Warnatz J.* // J. Phys. Chem. Ref., 1992, v. 21, p. 411.
- [15] *Srinivasan N.K; Su M.C, Sutherland J.W., Michael J.V.* // J. Phys. Chem. A, 2005, v. 109, p. 7902.
- [16] *Yu C.L., Wang C., Frenklach M.* // J. Phys. Chem., 1995, v. 99, p. 14377.
- [17] *Kaiser E.W.* // J. Phys. Chem., 1993, v. 97, p. 11681.
- [18] *Tsang, W., Hampson, R.F.* //J. Phys. Chem. Ref., 1986. v. 15. p. 1087.
- [19] *Klippenstein S.J., Harding L. B. A.* // J. Phys. Chem. A., 1999, v. 103, p. 9388.
- [20] *Shannon T.W., Harrison A.G.* // Can. J. Chem., 1963, v. 41, p. 2455.
- [21] *Atkinson R., Baulch D.L., Cox R.A., Crowley J.N., Hampson R.F Jr., Kerr J.A., Ross, M.J., Troe J.* / Summary of Evaluated Kinetic and Photochemical Data for Atmospheric Chemistry. IUPAC Subcommittee on Gas Kinetic Data Evaluation for Atmospheric Chemistry Web Version. December 2001, p. 1.
- [22] *Tsang W.* // J. Phys. Chem. Ref., 1987, v. 16, p. 471.
- [23] *Hippler H., Striebel F., Viskolcz B. A.* // Phys. Chem. Chem. Phys., 2001, v. 3, p. 2450.
- [24] *Baulch D.L., Cobos C.J., Cox R.A., Frank P., Hayman G., Just Th., Kerr J.A., Murrells T., Pilling M.J., Troe J., Walker R.W., Warnatz J.* // J. Phys. Chem. Ref., 1994, v. 23, p. 847.
- [25] *Orlando J.J., Tyndall G.S., Wallington T.J.* // Chem. Rev., 2003, v. 103, p. 4657.
- [26] *Thiebaud J., Fittschen C.* // Appl. Phys., B, 2006, v. 85, p. 383.
- [27] *Warnatz J.* Rate coefficients in the C/H/O system. // Combustion Chemistry ed. W.C. Gardiner, Jr., pub. Springer-Verlag, NY, 1984.
- [28] *Sutherland J.W., Su M.-C., Michael J.V.* // Int J. Chem. Kinet., 2001, v. 33, p. 669.
- [29] *Oehlers C., Wagner H.Gg., Ziemer H., Temps F., Dobe S.* // J. Phys. Chem. A, 2000, v. 104, p. 10500.
- [30] *Hong Z., Davidson D.F., Barbour E.A., Hanson R.K.* // Proc. Combust. Inst., 2011, v. 33, p. 309.

- [31] *Atkinson R., Baulch D.L., Cox R.A., Crowley J.N., Hampso R.F., Hynes R.G., Jenkin M.E., Rossi M.J., Tro J.* // *Atmos. Chem. Phys.*, 2004, v. 4, p. 146.
- [32] *Cribb P.H., Dove J.E., Yamazaki S.* // *Combust. Flame*, 1992. v. 88, p. 169.
- [33] *Srinivasan N.K., Su M.C., Sutherland J.W., Michael J.V.* // *J. Phys. Chem. A*, 2005, v. 109, p.1857.
- [34] *DeMore W.B., Sander S.P., Golden D.M., Hampso, R.F., Kurylo M.J., Howard C.J., Ravishankara A.R., Kolb C.E., Molina M.J.* / *JPL. Publication 97-4*, 1997, p. 1.
- [35] *Hong Z.K., Vasu, S.S., Davidson D.F., Hanson R.K.* // *J. Phys. Chem. A*, 2010, v. 114, p. 5520.
- [36] *Chen W.C., Marcus, R.A.* // *The Journal of Chemical Physics*, 2006, v. 124, p. 024301. <https://doi.org/10.1063/1.2148956>
- [37] *Humpfer R., Oser H., Grotheer H.H.* // *Int. J. Chem. Kinet.*, 1995, v. 27, p. 577.
- [38] *Temps, F., Wagner H.G.* // *Phys. Chem.*, 1984, v. 88, p. 415.
- [39] *Miyoshi A., Tsuchiya K., Yamauchi N., Matsui, H* // *Phys. Chem.*, 1994, v. 98, p. 11452.
- [40] *Failes R.L., Singleton D.L., Paraskevopoulos G., Irwin R.S.* // *Int. J. Chem. Kinet.*, 1982, v. 14, p. 371.
- [41] *Sutherland, J.W., Michael J.V., Pirraglia A.N., Nesbitt F.L., Klemm R.B.* // *Symp. Int. Combust. Proc.*, 1986, v. 21, p. 929.
- [42] *Hong Z.K., Cook R.D., Davidson D.F., Hanson, R.K.* // *J. Phys. Chem. A.*, 2010, v. 114, p. 5718.
- [43] *Troe J.* // *J. Phys. Chem. A.*, 2005, v.109, p. 8320.
- [44] *Friedrichs G., Herbon J.T., Davidson D.F., Hanson R.K.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2002, v. 4, p. 5778.

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.787

СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АМИДОВ И ПЕПТИДОВ N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОТИРОЗИНА И N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРО-3-АЛКОКСИТИРОЗИНА

М. М. ХАЛАТЯН

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

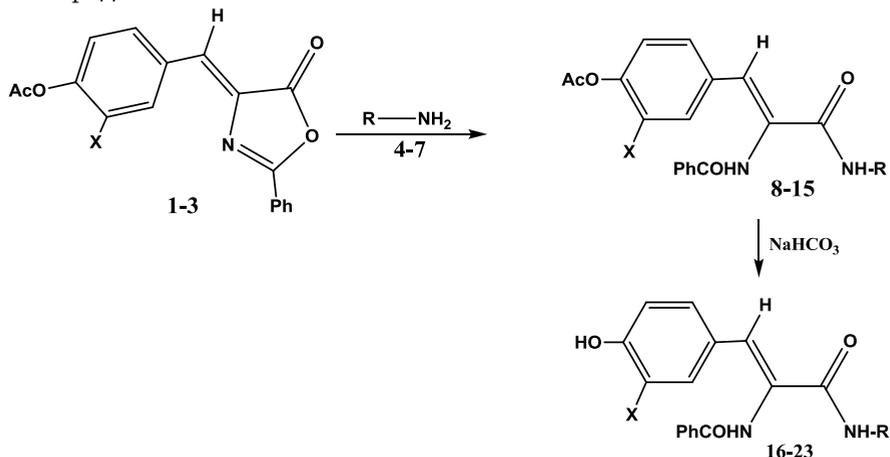
Поступило 27 XII 2017

С применением азлактонного метода осуществлен синтез ряда амидов (бензил, феноэтил, этанол, пропанол) и дипептидов, содержащих фрагменты α,β -дегидротирозина, 3-метокси- и 3-этокси- α,β -дегидротирозинов. Показано, что в случае пептидов имеет место расщепление O-ацетильной защитной группы α,β -дегидротирозиновой части. Установлено, что в синтезированных соединениях α,β -дегидроаминокислотный остаток имеет Z-конфигурацию. Изучены антирадикальные свойства синтезированных соединений в реакциях с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*). Рассчитаны первичные скорости реакции и время полуингибирования радикала ДФПГ* всех амидов и пептидов. Установлено, что соединения, содержащие остаток 3-алкокси- α,β -дегидротирозина, 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 амиды и пептиды превосходят 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (ДВМР), однако уступают галловой кислоте и витамину С по параметру $IC_{50\%}$.

Табл. 2, библиографические ссылки 7.

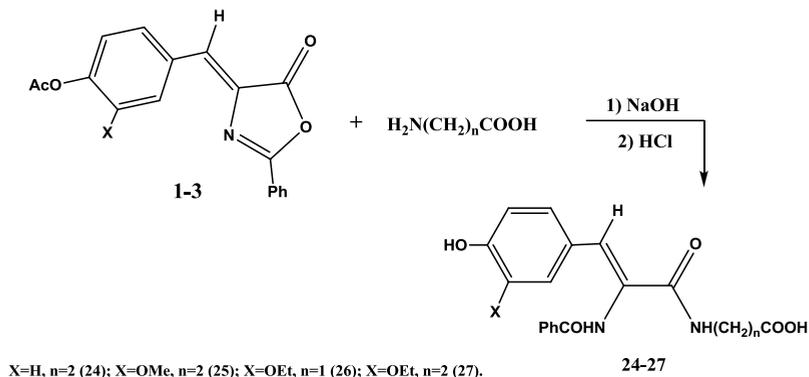
Ранее было установлено, что гидразиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот [1] и их гидразоны [2] проявляют антирадикальную активность. Настоящая работа посвящена синтезу большого ряда амидов **8-23** и пептидов **24-27** N-бензоил- α,β -дегидротирозина, 3-метокси-

α,β -дегидротирозина и 3-этоксидеидротирозина, а также изучению их антирадикальных свойств.



X=H (1); X=OMe (2); X=OEt (3); R=CH₂C₆H₅ (4); R=CH₂CH₂C₆H₅ (5); R=CH₂CH₂OH (6); R=CH₂CH₂CH₂OH (7); X=H, R=CH₂C₆H₅ (8); X=H, R=CH₂CH₂C₆H₅ (9); X=H, R=CH₂CH₂OH (10); X=H, R=CH₂CH₂CH₂OH (11); X=OMe, R=CH₂C₆H₅ (12); X=OMe, R=CH₂CH₂C₆H₅ (13); X=OEt, R=CH₂C₆H₅ (14); X=OEt, R=CH₂CH₂C₆H₅ (15); X=H, R=CH₂C₆H₅ (16); X=H, R=CH₂CH₂C₆H₅ (17); X=H, R=CH₂CH₂OH (18); X=H, R=CH₂CH₂CH₂OH (19); X=OMe, R=CH₂C₆H₅ (20); X=OMe, R=CH₂CH₂C₆H₅ (21); X=OEt, R=CH₂C₆H₅ (22); X=OEt, R=CH₂CH₂C₆H₅ (23).

Синтез амидов **8-15** осуществлен взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1-3** с первичными аминами **4-7** в смеси этилацетата и диэтилового эфира (1/2). При проведении реакции в среде этилацетата или бензола наблюдается частичное расщепление О-ацетильной группы. Гидролиз амидов **8-15** осуществляли в среде метанол/вода (1/0.6) в присутствии бикарбоната натрия. В синтезе N-бензоил- α,β -дегидропептидов **24-27** в качестве исходных соединений также применялись оксазолонны **1-3**, глицин и β -аланин.



X=H, n=2 (24); X=OMe, n=2 (25); X=OEt, n=1 (26); X=OEt, n=2 (27).

Реакции сопровождаются полностью омылением ацетильной группы.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **8-27** синглетный сигнал водородного атома винильной группы α,β -дегидроаминокислотной части проявляется

при 7.11-7.31 м.д, что свидетельствует о Z-конфигурации синтезированных амидов и пептидов α,β -дегидроаминокислотного остатка.

Изучены антирадикальные свойства синтезированных амидов и пептидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозинов **8-27** (табл. 1). Исследования проводились с помощью реакций последних со свободным стабильным радикалом – 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ*), в соотношении реагентов 1:1 в среде метанола при температуре 25°C. Измерения проводились спектрофотометрическим методом [3]. Для количественной оценки антирадикальной активности (АРА,%) использовали формулу 1:

$$АРА, \% = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, (1)$$

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 амидов и пептидов
N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина
8-27, DBMP, витамина С и галловой кислоты

№	Подавление ДФПГ*, % (АРА, %)						V _{нач.} , %, с	T _{50%} , мин
	1 мин	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин		
8	2.0	3.0	5.0	6.0	7.0	8.0	0.03	*****
9	3.3	4.3	5.2	5.2	5.2	5.2	0.06	*****
10	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	0.04	*****
11	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	0.10	*****
12	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	0.19	*****
13	7.1	7.1	7.5	8.3	8.3	8.3	0.12	*****
14	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	0.05	*****
15	7.1	7.5	7.8	8.0	8.4	8.7	0.12	*****
16	16.7	39.1	51.9	64.7	71.1	74.4	0.28	9.20
17	17.5	41	54.6	67.0	73.3	76.9	0.29	8.50
18	28.0	54.0	65.6	73.8	77.3	78.5	0.47	4.35
19	17.5	40.6	52.6	63.8	69.2	73.0	0.29	8.85
20	83.4	85.8	86.1	86.1	86.1	86.1	1.39	0.50****
21	81.0	86.7	86.7	86.7	86.7	86.7	1.35	0.51****
22	80.1	82.4	82.4	82.4	82.4	82.4	1.34	0.52****
23	84.0	85.5	85.5	85.5	85.5	85.5	1.40	0.49****
24	7.8	16.9	24.4	35.2	42.0	47.9	0.13	*****
25	87.4	89.7	89.7	89.7	89.7	89.7	1.46	0.48****
26	88.1	89.8	89.8	89.8	89.8	89.8	1.47	0.47****
27	79.1	86.3	87.6	87.6	87.6	87.6	1.32	0.53****
DBMP*	21.5	53.1	67.4	76.5	79.9	80.8	0.36	4.35
GA**	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	88.8	1.46	0.47****

VC***	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	93.5	1.57	0.44****
-------	------	------	------	------	------	------	------	----------

* – 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; ** – галловая кислота; *** – витамин С; **** – максимальный % ингибирования достигается в течение 1 мин; ***** – 50% ингибирование в течение 40 мин не наблюдается.

Рассчитаны также скорости реакции ДФПГ• с амидами и пептидами N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина в начальный момент (до 1 мин) времени. Величину 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 **8-27** приведены в табл. 1. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что производные О-ацетилтирозинов **8-15** практически лишены антирадикальных свойств. После удаления ацетильной группы в соединениях **16-23** в течение 40 мин подавляют стабильный радикал ДФПГ• в пределах 47-89%. При этом сравнительно высокую антирадикальную активность проявляют амиды с алкоксигруппой в α,β -дегидротирозиновом остатке (**20-23**). Тот же эффект наблюдается в случае пептидов **24-27**. Увеличение значения начальной скорости реакции ($V_{нач.}$), а также уменьшение времени полуингибирования радикала ДФПГ• наблюдаются также при переходе от производных α,β -дегидротирозина к 3-алкокси- α,β -дегидротирозинам.

Среди синтезированных амидов и пептидов сравнительно высокая активность проявляется у N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозилглицина (**26**), который, по данным $V_{нач.}$ и $T_{50\%}$, превосходит известный синтетический антиоксидант 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (DBMP) и не уступает витамину С.

Для соединений **20-23** и **25-27** определяли величину $IC_{50\%}$, которая эквивалентна количеству субстрата, необходимого для восстановления половины радикала [4-6]. 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 0.994-0.998, что свидетельствует о высокой достоверности проведенной аппроксимации. Согласно приведенным в табл. 2 данным, соединения **20-23** и **25-27** по значениям $IC_{50\%}$ превосходят показатель стандарта – DBMP, однако уступают аскорбиновой и

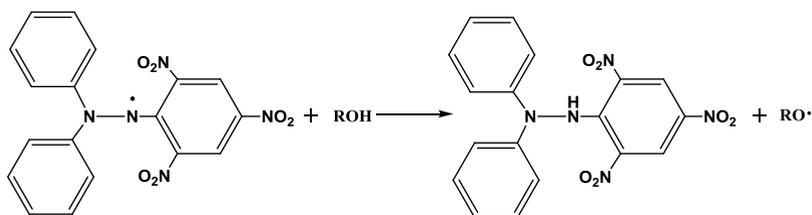
галловой кислотам. В этом ряду сравнительно высокой активностью выделяется 2-фенилэтиламид N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозина (23).

Таблица 2

Значения $IC_{50\%}$ соединений 20-23, 25-27, 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола (DBMP), витамина С (VC) и галловой кислоты (GA)

Соединение	r^2	$IC_{50\%}, \mu\text{г}\cdot\text{мл}^{-1}$
20	0.997	12.01
21	0.995	12.73
22	0.995	11.96
23	0.994	11.11
25	0.998	11.67
26	0.968	17.41
27	0.994	11.23
DBMP	0.998	19.9
VC	0.986	3.90
GA	0.999	1.97

Обобщая результаты проведенных исследований, следует констатировать, что все исследуемые производные α,β -дегидротирозина **16-27** реагируют со свободным стабильным радикалом ДФПГ \cdot , и скорости реакций различных амидов и пептидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозинов отличаются друг от друга. Очевидно, что исследуемый процесс протекает с отрывом от гидроксильной группы ROH атома водорода и превращением радикала ДФПГ \cdot в 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин.



2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил
радикал

2,2'-дифенил-1-пикрилгидразин

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – 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/ментол (5/2), проявитель – УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Синтез исходных 5-(4Н)-оксазолонов **1-3** осуществлен по методу, описанному в работе [7].

Общий способ синтеза амидов N-бензоил-O-ацетил- α,β -дегидротирозинов 8-15. К раствору 0.005 моля оксазолона **1-3** в 20 мл смеси этилацетат/эфир (1/2) добавляли 0.005 моля первичного амина. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из 50% этанола.

Бензиламид N-бензоил-O-ацетил- α,β -дегидротирозина (8). Выход 75.0%, т. пл. 202-204°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амидн.); 1756 (СО-эфирн.); 3268 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.26 (3H, с, CH_3), 4.44 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2), 7.02-7.07 (2H, м, C_6H_4), 7.16-7.22 (1H, м, 4-CH, Ph), 7.23 (1H, уш. с, =CH), 7.26-7.37 (4H, м, C_6H_5), 7.43-7.55 (3H, м, C_6H_5), 7.57-7.62 (2H, м, C_6H_4), 8.03-8.08 (2H, м, C_6H_5), 8.45 (1H, уш. т, $J = 6.0$, $NHCH_2$), 9.81 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламид N-бензоил-O-ацетил- α,β -дегидротирозина (9). Выход 57.5%, т. пл. 164-167°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (СО-амидн.); 1760 (СО-эфирн.); 3207 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.25 (3H, с, CH_3), 2.83 (2H, т, $J = 7.3$, CH_2), 3.43 (2H, тд, $J = 7.3$, 5.6, NCH_2), 7.01-7.06 (2H, м, C_6H_4), 7.11 (1H, уш. с, =CH), 7.10-7.17 (1H, м, C_6H_5), 7.18-7.25 (4H, м, C_6H_5), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.54-7.59 (2H, м, C_6H_4), 7.88 (1H, уш. т, $J = 5.6$, $NHCH_2$), 8.00-8.05 (2H, м, 2, 2'-CH, C_6H_5), 9.75 (1H, уш. с, NH).

2-Этаноламид N-бензоил-O-ацетил- α,β -дегидротирозина (10). Выход 68.0%, т. пл. 217-220°C, R_f 0.54. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (СО-амидн.); 1754 (СО-эфирн.); 3282 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.25 (3H, с, CH_3), 3.31 (2H, к, $J = 5.7$, NCH_2), 3.53 (2H, к, $J = 5.7$, OCH_2), 4.30 (1H, т, $J = 5.7$, OH), 7.01-7.06 (2H, м, C_6H_4), 7.19 (1H, с, =CH), 7.43-7.55 (3H, м, C_6H_5), 7.55-7.60 (2H, м, C_6H_4), 7.81 (1H, уш. т, $J = 5.7$, $NHCH_2$), 7.99-8.05 (2H, м, C_6H_5), 9.79 (1H, уш. с, NH).

3-Пропаноламид N-бензоил-O-ацетил- α,β -дегидротирозина (11). Выход 71.0%, т. пл. 198-200°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (СО-амидн.); 1759 (СО-эфирн.); 3318 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.62-1.70 (2H, м, CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3), 3.31 (2H, тд, $J = 6.2$, 5.7, NCH_2), 3.50 (2H, тд, $J = 6.2$, 5.7, OCH_2), 4.12 (1H, т, $J = 5.7$, OH), 7.01-7.06 (2H, м, C_6H_4), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.55-7.60 (2H, м, C_6H_4), 7.90 (1H, уш. т, $J = 5.7$, $NHCH_2$), 7.99-8.05 (2H, м, C_6H_5), 9.76 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-метокси-4-O-ацетил- α,β -дегидротирозина (12). Выход 65.0%, т. пл. 165-168°C, R_f 0.66. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (СО-амидн.); 1765 (СО-эфирн.); 3212 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.23 (3H, с, $COCH_3$), 3.59 (3H, с, OCH_3), 4.45 (2H, д, $J = 6.1$, CH_2), 6.95 (1H, д, $J = 8.3$, C_6H_3), 7.12 (1H, дд, $J = 8.3$, 1.8, C_6H_3), 7.16-7.22 (1H, м, C_6H_5),

7.26-7.37 (6H, м, =CH и C₆H₅), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 8.07-8.14 (2H, м, C₆H₅CO), 8.47 (1H, уш. т, J = 6.1, NHCH₂), 9.86 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-метокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (13). Выход 65.3%, т. пл. 160-163°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1638(СО-амидн.); 1764 (СО-эфирн.); 3188 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 2.24 (3H, с, СОСН₃), 2.83 (2H, т, J = 7.5, СН₂Ph), 3.59 (3H, с, ОСН₃), 6.94 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.09 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.11-7.25 (5H, м, C₆H₅), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.31 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.89 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅CO), 3.44 (2H, тд, J = 7.5, 5.7, NCH₂), 9.80 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-этокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (14). Выход 61.0%, т. пл. 163-165°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1628 (СО-амидн.); 1765 (СО-эфирн.); 3197, 3299 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 2.24 (3H, с, СОСН₃), 3.78 (2H, к, J = 6.9, ОСН₂), 4.45 (2H, д, J = 6.0, NCH₂), 6.95 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.10 (1H, дд, J = 8.2, 1.7, C₆H₃), 7.17-7.23 (1H, м, C₆H₅), 7.26-7.38 (6H, м, =CH и C₆H₅), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 8.08-8.14 (2H, м, C₆H₅), 8.47 (1H, уш. т, J = 6.0, NHCH₂), 1.19 (3H, т, J = 6.9, СН₃), 9.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1, 19.9, 42.6, 63.2, 113.6, 122.1, 122.3, 126.0, 127.0, 127.5, 127.6, 127.9, 128.5, 129.9, 130.9, 132.7, 133.5, 139.5, 139.6, 149.6, 164.7, 165.5, 167.1.

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-этокси-4-О-ацетил- α,β -дегидротирозина (15). Выход 65.8%, т. пл. 193-195°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1639 (СО-амидн.); 1767 (СО-эфирн.); 3206 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 1.19 (3H, т, J = 7.0, СН₃СН₂), 2.22 (3H, с, СОСН₃), 2.83 (2H, т, J = 7.5, СН₂Ph), 3.43 (2H, тд, J = 7.5, 5.8, NCH₂), 3.78 (2H, к, J = 7.0, ОСН₂), 6.94 (1H, д, J = 8.2, C₆H₃), 7.07 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.09-7.24 (5H, м, C₆H₅), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.28 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.87 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.03-8.10 (2H, м, 2, 2'-СН C₆H₅CO), 9.79 (1H, уш. с, NH).

Общий способ синтеза амидов N-бензоил- α,β -дегидротирозинов 16-23. К смеси 0.005 моля амида (8-15) в растворе, содержащем 8 мл раствора метанол/вода (1/0.6), добавляют 0.42 г (0.005 моля) бикарбоната натрия. Оставляют при комнатной температуре 12 ч. Смесь подкисляют водным раствором соляной кислоты (рН 2). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Бензиламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (16). Выход 90.0%, т. пл. 141-143°C, R_f 0.75. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1630 (СО-амидн.); 3251 (NH); 3617 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Гц: 4.42 (1H, д, J = 6.0, СН₂), 6.68-6.73 (2H, м, C₆H₄), 7.15-7.21 (1H, м, C₆H₅), 7.21 (1H, уш. с, =CH), 7.25-7.35 (4H, м, C₆H₅), 7.37-7.42 (3H, м, C₆H₄), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅), 8.26 (1H, уш. т, J = 6.0, NHCH₂), 9.40 (1H, с, ОН), 9.65 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил- α,β -дегидротирозина (17). Выход 90.2%, т. пл. 228-231°C, R_f 0.77. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1631 (СО-амидн.); 3243, 3316 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.81(2H, т, J = 7.4, CH_2), 3.42 (2H, тд, J = 7.4, 5.7, NCH_2), 6.68-6.73 (2H, м, C_6H_4), 7.12 (1H, уш. с, =CH), 7.10-7.24 (5H, м, C_6H_5), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.44-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.67 (1H, уш. т, J = 5.7, NH), 8.01-8.07 (2H, м, C_6H_5CO), 9.38 (1H, с, OH), 9.60 (1H, уш. с, NH).

2-Этаноламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (18). Выход 78.2%, т. пл. 152-154°C, R_f 0.50. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (СО-амидн.); 3225, 3365 (NH); 3510 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 3.29 (2H, к, J = 5.6, NCH_2), 3.51 (2H, к, J = 5.6, OCH_2), 4.28 (1H, т, J = 5.6, OH), 6.67-6.72 (2H, м, C_6H_4), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.44-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.63 (1H, уш. т, J = 5.6, $NHCH_2$), 8.01-8.06 (2H, м, C_6H_5), 9.37 (1H, с, OH), 9.63(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.0, 60.1, 115.1, 124.8, 126.5, 127.6, 127.7, 129.3, 130.7, 133.7, 157.9, 165.2.

3-Пропаноламид N-бензоил- α,β -дегидротирозина (19). Выход 90.3%, т. пл. 227-229°C, R_f 0.60. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (СО-амидн.); 3235, 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.59-1.68 (2H, м, CH_2), 3.30 (2H, тд, J=6.0, 5.8, NCH_2), 3.48 (2H, тд, J=6.0, 5.7, OCH_2), 4.14 (1H, т, J = 5.7, OH), 6.67-6.72 (2H, м, C_6H_4), 7.15 (1H, с, =CH), 7.35-7.40 (2H, м, C_6H_4), 7.43-7.58 (3H, м, C_6H_5), 7.74 (1H, уш. т, J = 5.8, $NHCH_2$), 8.00-8.06 (2H, м, C_6H_5), 9.37 (1H, уш. с, OH), 9.61(1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (20). Выход 83.3%, т. пл. 103-106°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (СО-амидн.); 3242(NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 3.55 (3H, с, OCH_3), 4.44 (2H, д, J = 6.1, CH_2), 6.74 (1H, д, J = 8.3, C_6H_3), 6.98 (1H, дд, J = 8.3, 1.9, C_6H_3), 7.19 (1H, тт, J = 7.0, 1.5, C_6H_5), 7.22 (1H, с, =CH), 7.24-7.36 (5H, м, C_6H_5), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 8.09-8.15 (2H, м, C_6H_5), 8.31 (1H, уш. т, J = 6.1, $NHCH_2$), 8.87 (1H, уш. с, NH), 9.72 (1H, с, OH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-метокси- α,β -дегидротирозина (21). Выход 97.0%, т. пл. 199-201°C, R_f 0.43. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1656 (СО-амидн.); 3308, 3356 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.81 (2H, т, J = 7.4, CH_2), 3.43 (2H, тд, J = 7.4, 5.8, NCH_2), 3.55 (3H, с, OCH_3), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C_6H_3), 6.95 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C_6H_3), 7.09-7.16 (1H, м, C_6H_5), 7.17 (1H, уш. с, =CH), 7.19-7.24 (4H, м, C_6H_5), 7.43-7.56 (3H, м, C_6H_5), 7.70 (1H, уш. т, J = 5.8, $NHCH_2$), 8.06-8.11 (2H, м, C_6H_5), 8.84 (1H, уш. с, OH), 9.63 (1H, уш. с, NH).

Бензиламид N-бензоил-3-этокси- α,β -дегидротирозина (22). Выход 58.6%, т. пл. 98-100°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (СО-амидн.); 3230, 3348 (NH); 3438 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.21 (3H, т, J = 6.9, CH_3), 3.73 (2H, к, J = 6.9, OCH_2), 4.44 (2H, д, J = 6.0, NCH_2), 6.74 (1H, д, J = 8.2, C_6H_3), 6.97 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C_6H_3), 7.16-7.22 (1H, м, C_6H_5), 7.19 (1H, уш. с, =CH), 7.25-7.37 (5H, м, C_6H_5), 7.44-7.57 (3H, м, C_6H_5), 8.10-

8.15 (2H, м, C₆H₅), 8.30 (1H, уш. т, J = 6.0, NCH₂), 8.74 (1H, уш. с, OH), 9.70 (1H, уш. с, NH).

2-Фенилэтиламин N-бензоил-3-этокси-α,β-дегидротирозина (23). Выход 86.7%, т. пл. 112-115°C, R_f 0.78. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1638 (СО-амидн.); 3330, 3365(NH); 3580 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.20 (3H, т, J = 7.0, CH₃), 2.81(2H, т, J = 7.5, CH₂), 3.42 (2H, тд, J = 7.5, 5.8, NCH₂), 3.73 (2H, к, J = 7.0, OCH₂), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 6.93 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C₆H₃), 7.08-7.18 (1H, м, C₆H₅), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.19-7.23 (4H, м, C₆H₅), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.69 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.06-8.11 (2H, м, C₆H₅), 8.71 (1H, с, OH), 9.63 (1H, уш. с, NH).

Общий способ синтеза дипептидов N-бензоил-α,β-дегидротирозинов 24-27. К суспензии 0.005 моля оксазолонна **1-3** в 50 мл смеси ацетон/вода (2/1) добавляют 10 мл 0.005 моля водного раствора натриевой соли соответствующей аминокислоты, приготовленного из аминокислоты и едкого натра. Реакционную смесь перемешивают магнитной мешалкой при комнатной температуре 40 ч, при этом аэлактон полностью растворяется. После разбавления 50 мл воды смесь отфильтровывают, подкисляют соляной кислотой до pH 1, насыщают хлоридом натрия и оставляют при 4°C на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученный сухой осадок кипятят в 50 мл этилацетата, отфильтровывают (для удаления NaCl) и растворитель отгоняют. Остаток пересаждают из смеси этилацетат/гексан (1/1).

N-Бензоил-α,β-дегидротирозил-β-аланин (24). Выход 56.6%, т. пл. 220-223°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1653 (СО-амидн.); 1738 (СООН); 3248 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.45 (2H, т, J = 6.8, CH₂), 3.42 (2H, тд, J = 6.8, 5.8, NCH₂), 6.67 - 6.72 (2H, м, C₆H₄), 7.16 (1H, уш. с, =CH), 7.34-7.39 (2H, м, C₆H₄), 7.42-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.69 (1H, уш. т, J = 5.8, NHCH₂), 8.00-8.05 (2H, м, C₆H₅), 9.36 (1H, с, OH), 9.61 (1H, уш. с, NH), 11.91 (1H, ш. с, СООН).

N-Бензоил-3-метокси-α,β-дегидротирозил-β-аланин (25). Выход 49.5%, т. пл. 197-200°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1663 (СО-амидн.); 1737 (СООН); 3353(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.46 (2H, т, J = 6.9, CH₂), 3.43 (2H, тд, J = 6.9, 5.7, NCH₂), 3.54 (3H, с, OCH₃), 6.72 (1H, д, J = 8.3, 5-CH C₆H₃), 6.95 (1H, дд, J = 8.2, 1.8, C₆H₃), 7.17 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.21 (1H, уш. с, =CH), 7.43-7.55 (3H, м, C₆H₅), 7.75 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅), 8.84 (1H, уш. с, OH), 9.67 (1H, уш. с, NH), 11.92 (1H, ш. с, СООН).

N-Бензоил-3-этокси-α,β-дегидротирозилглицин (26). Выход 75.4%, т. пл. 157-160°C, R_f 0.18. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1653 (СО-амидн.); 1711 (СООН); 3251, 3356 (NH); 3457 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.18 (3H, т, J = 6.9, CH₃), 3.71 (2H, к, J = 6.9, OCH₂), 3.85 (2H, д, J = 5.7, NCH₂), 6.72 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 6.95 (1H, дд, J = 8.3, C₆H₃), 7.18 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.31 (1H, уш. с, =CH), 7.44-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.94 (1H, уш. т, J =

5.7, NHCH₂), 8.07-8.12 (2H, м, C₆H₅), 8.75 (1H, уш. с, OH), 9.72 (1H, уш. с, NH), 12.20 (1H, ш. с, COOH).

N-Бензил-3-этокси-α,β-дегидротирозил-β-аланин (27). Выход 84.6%, т. пл.160-162°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1658 (СО-амидн.); 1741 (СООН); 3335(NH); 3525 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.19 (3H, т, J = 7.0, CH₃), 2.45 (2H, т, J = 6.9, CH₂), 3.42 (2H, тд, J = 6.9, 5.7, NCH₂), 3.72 (2H, κ, J = 7.0, OCH₂), 6.71 (1H, д, J = 8.3, C₆H₃), 6.93 (1H, дд, J = 8.3, 1.8, C₆H₃), 7.17 (1H, д, J = 1.8, C₆H₃), 7.20 (1H, уш. с, =CH), 7.43-7.56 (3H, м, C₆H₅), 7.73 (1H, уш. т, J = 5.7, NHCH₂), 8.04-8.10 (2H, м, C₆H₅), 8.71 (1H, с, OH), 9.65 (1H, уш. с, NH), 11.91 (1H, ш. с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.:14.2, 33.6, 35.1, 63.2, 113.4, 114.9, 123.8, 125.1, 126.3, 127.5,127.7, 130.1, 130.7, 133.6, 146.1, 147.7, 164.8, 165.2, 172.2.

Определение антирадикальных свойств. Кинетику взаимодействия амидов и пептидов **8-27**, 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 **8-27** – 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 в течение 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-ԲԵՆԻԶՈՒԼ-α,β-ԴԵՏԻՐՈՌՈՒԴՐՈՉԻՆԻ ԵՎ N-ԲԵՆԻԶՈՒԼ-α,β-ԴԵՏԻՐՈՒ-3-ԱԿՕՔՍԻԹԻՐՈՉԻՆԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ԵՎ ՊԵՊՏԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵՉՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌ-ԱՂԻԿԱԼԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹ-ՅՈՒՆՆԵՐԸ

Մ. Մ. ԽԱԼԱԹ-ՅԱՆ

Ազդակտոնային մեթոդի կիրառմամբ իրականացվել է α,β-դեհիդրոթիրոզինի և 3-մեթօքսի-3-էթօքսի-α,β-դեհիդրոթիրոզինների մնացորդներ պարունակող մի քանի ամիդների (բենզիլ, ֆենէլթիլ, էթանոլ, պրոպանոլ) և դիպեպտիդների սինթեզ: Ապացուցվել է, որ պեպտիդների սինթեզի ժամանակ տեղի է ունենում Օ-ացետիլ պաշտպանիչ խմբի հեռացում α,β-դեհիդրոթիրոզինի մնացորդից: Հաստատվել է, որ սինթեզված միացություններում α,β-դեհիդրոամինաթթվային մնացորդը ունի Z-կոնֆիգուրացիա: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակառակիկալային ակտիվությունը, ելնելով նրանց և 2,2-դիֆենիլ-1-պիրիլիզիդրազի կայուն ռադիկալի (ԴՖՊՀ[•]) փոխազդեցությունից: Բոլոր ամիդների և պեպտիդների համար հաշվարկվել են ռեակցիայի առաջնային արագությունը և ԴՖՊՀ[•] ռադիկալի կիսաջեղքացման ժամանակը: Հաստատվել է, որ միացությունները, որոնք պարունակում են 3-ակօքսի-α,β-դեհիդրոթիրոզինի մնացորդ, ցուցաբերում են համեմատաբար բարձր ընդունակություն մարելու ԴՖՊՀ[•] կայուն ռադիկալը: Համեմատաբար բարձր ակտիվությամբ օժտված միացու-

թյունների համար որոշվել է ԴՖՊՀ՞ ռադիկալը 50%-ով մարող կոնցենտրացիան (IC50%): Այս պարամետրով հետազոտվող ամիդները և պեպտիդները գերազանցում են 2,6-դիտերտբուտիլ-4-մեթիլֆենոլին, սակայն գիջում են գալաթթվին և վիտամին C-ին:

SYNTHESIS AND ANTIRADICAL ACTIVITY OF SOME AMIDES AND PEPTIDES OF N-BENZOIL- α,β -DEHYDROTYROSINE AND N-BENZOIL- α,β -DEHYDRO-3-ALKOXYTYROSINE

M. M. KHALATYAN

Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry
NAS Republic of Armenia
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

The synthesis of some amides (benzyl, phenethyl, ethanol, propanol) and dipeptides containing the residues of α,β -dehydrotyrosine, 3-methoxy- and 3-ethoxy- α,β -dehydrotyrosines was carried out by using the azlactone method. It is determined that O-acetyl protective group has being split up from α,β -dehydrotyrosine residue during the peptides synthesis process. It is proven α,β -dehydroamino acid residues has Z-configuration in the synthesized compounds. The antiradical activity of the synthesized compounds has been investigated under their interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH \cdot) stable radical. The primary velocity of the reaction and the time of the semi – deceleration of DPPH \cdot radical have been computed for all synthesized amides and peptides. It is determined that the compounds containing the residue of 3-alkoxy- α,β -dihydrotyrosine demonstrate relatively high inhibitive activity towards DPPH \cdot stable radical. The concentration inhibiting DPPH \cdot radical by 50% (IC_{50%}) is determined for the compounds which have relatively high antiradical activity. According to this parameter (IC_{50%}) the studied amides and peptides have higher value of IC_{50%} than 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (DBMP), while they have less value of IC_{50%} than gallic acid and vitamin C.

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] Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Манвелян А.Р., Паносян Г.А., Галстян Л.Х. // Хим.ж.Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 161.
- [3] Molyneux P. // Songklanakarin J.Sci.Technol., 2004, v. 26, p. 211.
- [4] Brant-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. // Lebensm.Wiss.Technology, 1995, v.28, №1, p. 25.
- [5] Huang D., Ou B., Prior R.L. // J.Agric.Food Chem., 2005 v. 53, №6, p. 1841.
- [6] Sanchez-Moreno C., Larrauri J.A., Saura-Calixto F. // J.Sci. Food Agric. 1978, v.76, p. 270.
- [7] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №3, с. 369.

**БРОМИРОВАНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ,
СОДЕРЖАЩИХ ПРОП-2-ИН-1-ИЛЬНУЮ ГРУППУ**

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

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

Поступило 18 V 2018

Исследовано бромирование аммониевых солей, содержащих пропаргильную группу. Установлено, что вопреки теоретическим представлениям, в основном, образуются продукты цис-присоединения.

Рис 1, библиографических ссылок 13.

Согласно имеющимся представлениям теории органической химии относительно бромирования тройной связи органических молекул, первоначально имеет место тыловая атака бром-аниона на промежуточно образующийся бромониевый катион, вследствие чего образуются продукты транс-присоединения.

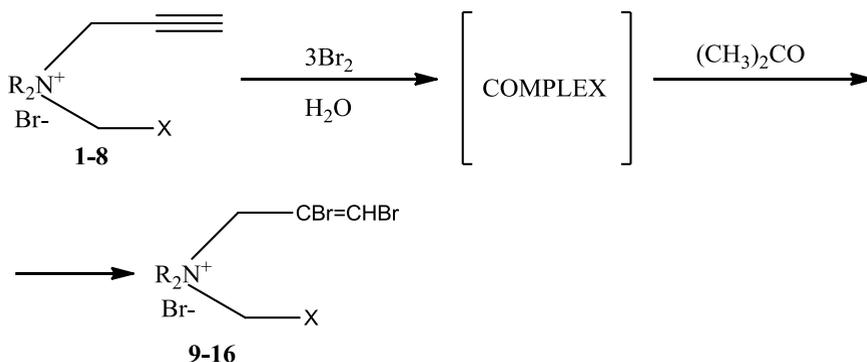
Следует отметить, что бромирование четвертичных аммониевых солей, содержащих в одном из радикалов ацетиленовую связь, изучалось довольно спорадически. До наших исследований [1,2], посвященных бромированию аммониевых солей, содержащих ацетиленовую группировку, были лишь одиночные примеры, опубликованные в конце XIX и середине XX столетий [3-5]. Практически в результате большинства проведенных исследований наблюдалось транс-присоединение, хотя японские авторы при использовании комплексных галоидирующих агентов зафиксировали образование продуктов E- и Z-бромирования [6].

Продукты транс-присоединения к ацетиленовой связи были получены также при бромировании гидробромидов (третичных аммониевых

солей) 1,4-бис-аминов, содержащих общую бутин-2-иленовую группу [7,8]. Транс-конфигурация полученных дибромсоединений была доказана рентгеноструктурным анализом.

Ранее нами было показано, что бромирование аммониевых солей, содержащих две пропаргильные группы, приводит к образованию циклических соединений – производных пирролина, в которых два атома брома находятся у терминального атома углерода [9,10].

В продолжение исследований, посвященных превращениям аммониевых солей, содержащих группы пропаргильного типа [10], нами осуществлено бромирование аммониевых солей **1-8**, содержащих проп-2-инильные группы.



1,9 R=CH₃, X=H; **2,10** R=C₂H₅, X=CH₃; **3,11** R₂=(CH₂)₅, X=CN; **4,12** R₂=O(CH₂)₄, X=COC₆H₅; **5,13** R₂=O(CH₂)₄, X=COOCH₃; **6,14** R₂=O(CH₂)₄N, X=CN; **7,15** R₂N=(CH₂)₅, X=COOCH₃; **8,16** R=C₂H₅, X=CN; **9**. Z:E = 90:10%, **10**. E=100%, **11**. Z:E=50:50%, **12**. Z:E = 80:20%, **13**. Z:E = 80:20%, **14**. Z:E = 50:50%, **15**. Z:E = 50:50%, после перекристаллизации **15a** Z = 100%, **15b** E=100%, **16**. E=100%

Результаты бромирования оказались довольно неожиданными. В шести из восьми исследованных соединений сигналы водорода группы СНВг в спектрах ЯМР ¹Н проявляются в виде двух отдельных синглетов в областях 7.8-7.9 и 8.00-8.20 м.д., что, по нашему мнению, свидетельствует об образовании цис- и транс-изомерных соединений. Однако сделать выбор между возможными изомерами, опираясь лишь на данные ЯМР ¹Н спектроскопии, было бы некорректно. Однако нам удалось перекристаллизацией соли **15** из этилового спирта разделить эти изомеры и с помощью NOEZY спектроскопии однозначно доказать, что сигналы в области 7.97-8.00 относятся к цис-изомеру. Следует отметить, что строение соединения **15a** нам удалось подтвердить рентгеноструктурным анализом полученного монокристалла, в котором атомы брома находятся в цис-положении к двойной связи.

Рентгенструктурным анализом соединения **15a** выявлено, что молекула исследуемого соединения является солью с положительно заряженным четвертичным атомом азота (N1) и анионом брома (Br1) (рис.). Молекула имеет Z-конфигурацию, атомы брома (Br2, Br3) аллильной группы расположены в цис-конфигурации. Конформационные расчеты показали, что пиперидиниевое кольцо имеет конформацию кресла, атомы C2, C3, C5 и C6 расположены в плоскости (максимальное отклонения 0,0079(2)Å), а атомы N1 и C4 отклонены от плоскости кресла на 0.6823(2) и -0.6764(2)Å, соответственно.

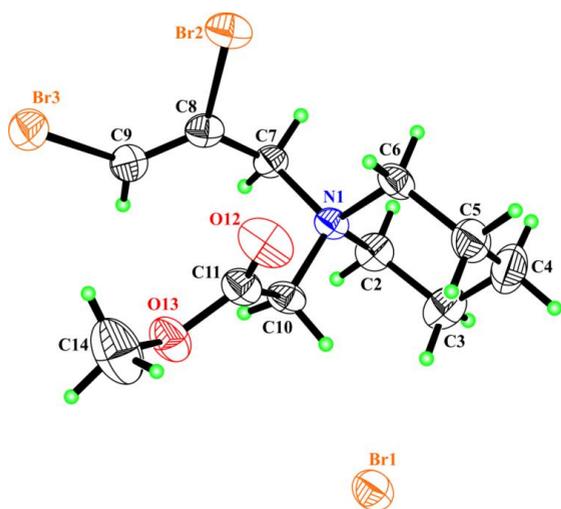


Рис. Структура молекулы **15a** с нашей нумерацией атомов, эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний представлены на уровне 50% вероятности.

В стабилизации упаковки участвуют ионное взаимодействие аниона $\text{Br}1^-$ и четвертичного атома азота $\text{N}1^+$. А остальные межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены вандерваальсовскими силами.

Из общей картины выпадали соли **2** и **8**, бромирование которых привело к транс-продуктам присоединения, что было доказано с помощью спектров ЯМР ^1H и NOEZY.

У нас нет однозначного ответа относительно наблюдаемой аномалии, однако можно полагать, что этильные группы у аммонийного азота оказывают стерическое влияние на ход реакции.

Исходя из вышесказанного можно констатировать, что бромирование аммониевых солей, содержащих пропаргильную группу, приводит как к цис-, так и к транс-продуктам присоединения.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Specord IR-75" в вазелиновом масле или в тонком слое.

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

Исходные аммониевые соли **1-8** синтезированы согласно [1,8].

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре "Enraf-Nonius CAD-4" (графитовый монохроматор, Mo-K_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 25 рефлексам с $13.9 < \theta < 15.8$. Структура расшифрована прямым методом. Учет поглощения проведен по методу пси-скана [11]. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: длина связей $\text{C-H} = 0.96 \pm 0.97 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \pm 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [12].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1829659.

Общая методика бромирования аммониевых солей 1-8. К раствору 0.025 моля исходной соли в 50 мл воды при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляли по каплям 16 г (0.1 моля) брома. Фильтрованием выделяли образовавшиеся комплексы брома с аммониевыми солями. В УФ-спектрах комплексов имеются поглощения в областях 220 и 270 нм, характерные для анионов Br_3^- [13]. Комплексы аммониевых солей с бромом отфильтровывали и сушили. После разложения комплексов ацетоном марки "х.ч." выделяли продукты бромирования, промывали абс. эфиром и сушили в эксикаторе. Выходы количественные.

(Z,E)-2,3-Дибром-N,N,N-триметилпроп-2-ен-1-аммоний бромид (9) получен бромированием соли **1**, т.пл. 200°C. R_f 0.276. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1600 (=CBr), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.25(9H, с, N^+CH_3), 4.62(0.2 H, с, $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{}$), 4.85 (1.8 H, с, $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{}$), 7.68 (0.1 H, с, CHBr), 8.21 (0.9 H, с, CHBr). М 337.9. М(найдено) 340.5. Найдено, %: N 4.41; Br(общ.) 70.00. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NBr}_3$. Вычислено, %: N 4.14; Br(общ.) 70.96.

(E)-2,3-Дибром-N,N,N-триметилпроп-2-ен-1-аммоний бромид (10) получен бромированием соли **2**, т.пл. 160°C. R_f 0.29. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1600 (=CBr), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 4.42(9H, т, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7,0$),

3.59 (6 H, κ, CH_2CH_3), 4.48 (2H, с, $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{}$), 7.65 (1H, с, CHBr). ^{13}C 7.97 (CH_3), 54.02 ($\text{N}^+(\text{CH}_3)$), 59.390 ($\text{C}\text{H}_2\text{CBr}$), 110.77 ($=\text{CBr}$), 118.38($=\text{CH}$). Согласно спектру NOEZY, транс-соединение. М 379.967. М(найдено) 381.5. Найдено, %: N 3.75; Br(общ.) 62.50. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NBr}_3$. Вычислено, %: N 3.69; Br(общ.) 63.09.

(Z,E)-1-(Цианметил)-1-(2,3-дибромаллил)пиперидин-1-ониум бромид (11) получен бромированием соли **3**, т.пл. 112-113°C. R_f1 0.29, R_f2 0.35. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590,1600 ($=\text{CBr}$), 2240 (CN), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.65-2.2 (6H, м, $\beta,\beta,\gamma\text{-CH}_2$ кольца), 3.65-4.05 (4H, м, $\alpha,\alpha\text{-CH}_2$), 4.95(1H, с, $\text{CHCBr}=\text{}$), 5.20 (1H, с, $\text{CHCBr}=\text{}$), 5.39 и 5.42 (2H, с, CH_2CN), 7.80 (0.5 H, с, CHBr), 8.47 (0.5 H, с, CHBr), ^{13}C : 19,05 (2C, $\beta,\beta'\text{-CH}_2$), 19.85(2C, $\gamma\text{-CH}_2$), 49.6(NCH_2), 60.0(2C, $\alpha,\alpha'\text{-CH}_2$), 62,45 ($\text{C}\text{H}_2\text{CBr}$), 110,99 ($=\text{CBr}$), 120,52($=\text{CH}$). Согласно спектру NOEZY, смесь цис-транс-изомеров. М 402.97. М(найдено) 405.5. Найдено, %: N 7.13; Br 19.58. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NBr}_3$. Вычислено, %: N 6.95; Br 19.85.

(Z,E)-4-(2,3-Дибромаллил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)морфолин-4-ониум бромид (12) получен бромированием соли **4**. Гигр., R_f 0.585. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 690, 710 (монозамещенное бензольное кольцо), 14870, 1600 (C_6H_5), 1590.1605 ($=\text{CBr}$), 1695($\text{C}=\text{O}$), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.77-4.21 (4H, м, N^+CH_2 – морф.), 4.31-6.21 (4H, м, OCH_2 - морф.), 5.02 (1.6 H, с) и 5.21 (0,4 H, с, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5.81 (0,4 H, с) и 5.99 (1,6 H, с, $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{}$), 7.45-7.75 (5 H, м, C_6H_5), 7.92 (0.2 H, с, CHBr), 8.05 (0.8 H, с, CHBr). М 484.03. М(найд.) 487.5. Найдено, %: N 2.56; Br(общ.) 49.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br}_3$. Вычислено, %: N 2.89; Br(общ.) 49.58.

(Z,E)-4-(2,3-Дибромаллил)-4-(2-метокси-2-оксиэтил)морфолин-4-ониум бромид (13) получен бромированием соли **5**. Т.пл. 142-133°C. R_f1 0.448, R_f2 0.586. 54,93. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1590.1600 ($=\text{CBr}$), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.66-3.77 (2H, м), 3.83-3.92(2H, м) и 3.94-4.08 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3.79 (3H, с, OCH_3), 4.77 (1.6 H, с) и 4.84(0.4 H, с, $\text{N}+\text{CH}_2\text{CO}$), 4.87 ((0.4 H, с) и 4.97 (1.6 H, с, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 7.91 (0.2 H, с) и 8.00 (0.8 H, с, CHBr). М 437.96. М(найд.) 436.36. Найдено, %: N 7.13; Br(общ.) 54.93. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}_3$. Вычислено, %: N 3.13; Br(общ.) 54.79.

(Z,E)-4-(Цианметил)-4-(2,3-дибромаллил)морфолин-4-ониум бромид (14) получен бромированием соли **6**. Т.пл. 105-106°C (разл.). R_f1 0.40, R_f 2 0.70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2240 (CN), 1580.1600 ($=\text{CBr}$), Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.65-4.00 (4H, м) и 4.02-4.10, (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4.19 (1H, с) и 4.41 (1н, с, CH_2CN), 5.00 (1H, с) и 5.40 (1H, с, CH_2CBr), 7.00 (0.5 H, с) и 8.15 (0.5 H, с, CHBr). М 404.94. М(найд.) 401.26. Найдено, %: N 6.48; Br- 17.80. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}_3$. Вычислено, %: N 6.91; Br- 17.51.

(Z,E)-1-(2,3-Дибромаллил)-1-(2-метокси-2-этоксиэтил)пиперидин-1-ониум бромид (15) получен бромированием соли **7**. Согласно ЯМР ^1H неперекристаллизованного продукта, смесь цис- и транс-изомеров. М 435.99. М(найд.) 438. Найдено, %: N 3.11; Br- 18.51. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br}_3$. Вычислено, %:

№ 3.21; Br- 18.51. После перекристаллизации из спирта удалось разделить изомеры. Ниже приводятся данные разделенных изомеров.

(Z)-1-(2,3-Дибромаллил)-1-(2-метокси-2-этоксиэтил)пиперидин-1-ониум бромид (15a). Т.пл. 174-175°C. R_f 0.33, ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1720 (C=O), 1590, 1600 (=CBr), Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.46-1.66 (2H, м) и 1.82-1.96 (4H, м, (CH₂)₃, пипер.), 3.53-3.66 (2H, м) и 3.76- 3.86 (2H, м, N+(CH₂)₂, пипер.), 3.78 (3H, с, OCH₃), 4.59 (2H, с, CH₂COOCH₃), 4.82 (2H, с, CH₂CBr=), 7.97 (1H, с, =CH). ^{13}C : 19.0 (2.CH₂), 20.4 (CH₂), 52.9 (OCH₃), 55,2 (NCH₂), 60,3 (N(CH₂)₂), 66,0 (NCH₂), 117.3(CBr), 125.1 (CHBr), 165.4(CO). Наличие интенсивного ЯЭО между протонами экзоциклической метиленовой группы и двойной связи свидетельствует о цис-конфигурации атомов брома.

(E)-1-(2,3-Дибромаллил)-1-(2-метокси-2-этоксиэтил)пиперидин-1-ониум бромид (15b). Т.пл. 111-112°C. R_f 0.36, ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1720 (C=O), 1590, 1600 (=CBr), Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.61-1.79 (2H, м), 1.83-1.95 (2H, м) и 2.00-2.16 (2H, м, (CH₂)₃), 3.77-3.88 (2H, м) и 4.707-4.15 (2H, м, N⁺(CH₂)₂, пипер.), 3.83 (3H, с, OCH₃), 4.85 (2H, с, CH₂COOCH₃), 4.87 (2H, с, CH₂CBr=), 7.68 (1H, с, =CH). Отсутствие ЯЭО между протонами экзоциклической метиленовой группы и двойной связи свидетельствует о транс-конфигурации атомов брома.

(E)-2,3-Дибром-N-(цианметил)-N,N-диметилпроп-2-ен-1-аммоний бромид (16) получен бромированием соли **8**. Т.пл. 130°C. R_f 0.54. 62,00. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 2240 1]]]](CN), 1580.1600 (=CBr), Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.45 (6H, т, N⁺CH₂CH₃, J=7,0), 3.85 (6H, к, CH₂CH₃), 4.79 (2H, с, CH₂CN), 5.39 (2H, с, CH₂CBr=), 7.80 (1H, с, CHBr). ^{13}C : 8.28 (CH₃), 56.73 CH₂CH₃), 62.39 (CH₂CBr), 109.39 (CN), 111.39 =CBr), 120.20 (=CH). M 390.96. M(найд.) 392.16. Найдено, %: N 3.48; Br(общ.) 62.00. C₉H₁₅NBr₃. Вычислено, %: N 3.58; Br(общ.) 61.38.

ՊՐՈՊ-2-ԻՆ-1-ԻՆ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ԲՐՈՄԱՅՈՒՄԸ

Ա. Խ. ԳՅՈՒՆԱԶԱՐՅԱՆ, Տ. Ա. ՍԱՆՎԿՅԱՆ, Ա. Բ. ԵՐԵՄՅԱՆ, Գ. Մ. ՄՈՒՐԱԳՅԱՆ,
Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է պրոպին-2-ին-1-ինիլ խումբ պարունակող մի շարք ամոնիումային աղերի բրոմացումը: Հաստատվել է, որ արդյունքում, համաձայն ՄՄՊ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, առաջանում են բրոմացման երկու արգասիքներ՝ ցիս- և տրանս-տարածակական իզոմերներ: Պրոպարգիային և կարբմեթօքսիմեթիլ խմբեր պարունակող պլիպերիդինիումային աղի բրոմացման արգասիքի վերաբյուրեղացումից անջատված ցիս- և տրանս-ինդիվիդուալ իզոմերներից առաջինի ունեղենկառուցվածքային անալիզի արդյունքների հիման վրա հաջողվել է նույնականացնել ցիս-իզոմերների ազդանշանի տիրույթը և եզրակացնել, որ հակառակ տեսական պատկերացումների, մեծամասամբ, ստացվում են ցիս-միացման արգասիքներ:

BROMINATION OF AMMONIUM SALTS CONTAINING PROP-2-YN-1-YL GROUP

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

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

Bromination of a number of ammonium salts containing propyn-2-yn-1-yl group has been studied. NMR spectroscopy revealed that two bromination products are formed as spatial cis and trans isomers. Based on the X-ray structural analysis of the individual cis and trans-products of bromination of the piperidinium salt containing carbmethoxymethyl and propargyl groups isolated by recrystallization process, location of the signals in the ¹H NMR spectra related to cis-products was determined and a conclusion was made that, contrary to theoretical assumptions, cis-addition products are mainly formed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Гюльназарян А.Х.* / Автореф. дисс. "Некоторые закономерности галоидирования, дегидрогалоидирования и щелочного расщепления непредельных аммониевых солей" доктора хим. наук, Ереван, 1997 г.
- [2] *Гюльназарян А.Х., Хачатрян Н.Г., Саакян Т.А., Киноян Ф.С., Паносян Г.А., Бабаян А.Т.* // ЖОрХ, 1988, т. 24, вып. 3, с. 504.
- [3] *Bode J.* //Ann., 1892, В. 267, S. 268.
- [4] Pat. USA N 3678055 (1972), Passel F., Tomson A.J. РЖ Хим., 1973, 10Н177п.
- [5] *Braun J.V., Kühn M.* // Ber., 1925, В. 58 В, S. 2168. С.А. 1926, v. 20, p. 899.
- [6] *Negoro T., Ikeda J.* // Bull.Chem.Soc.Japan, 1986, v. 9, p. 2547.
- [7] *Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Кочарян С.Т., Маркарян Н.О., Паносян Г.А., Карапетян А.А.* // ЖОХ, 2005, т. 75, вып. 5, с. 768.
- [8] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Еремян А.Б.* // ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 10, с. 1622. *Gyulnazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Panosyan G.A., Yeremyan A.B.* // Russian Journal of General Chemistry, 2017, v.87, №10, p. 2282, DOI: 10.1134/S1070363217100061
- [9] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А.* // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 10, с. 1660. *Gyul'nazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Sargsyan G.T., Grigoryan J.V., Aivazyan A.G., Tamanyan R.A.*, Russian Journal of General Chemistry, 2014, v. 84, №10, p. 193, DOI: 10.1134/S1070363214100132
- [10] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Мурадян Г.М., Петросян А.М., Паносян Г.А.* // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 9, с. 1503, *Gyul'nazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Sargsyan G.T., Grigoryan J.V., Muradyan G.M., Petrosyan A.M., Panosyan G.A.* // Russian Journal of General Chemistry, 2016, v. 86, №9, p. 2067, DOI: 10.1134/S1070363216090140
- [11] *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // A Acta Cryst., 1968, v. A24, p. 351.
- [12] *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst., 2015, v. A71, p. 3.
- [13] *Свердлова О.В.* Электронные спектры в органической химии, Л., Химия, 1973, с. 18.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА НЕКОТОРЫХ
РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ АРМЕНИИ,
МЕТОДОМ ПОЛУЧЕНИЯ ИХ ОРТО-ФТАЛАЛЬДЕГИДНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ**

А. О. ЦАТУРЯН^{а,б}, Э. В. МИНАСЯН^а, А. С. ДАДАЯН^{а,б} и Л. А. СТЕПАНЯН^а

^а Научно-производственный центр “Армбиотехнология”
НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654180, E-mail: avetis-tsaturyan@yandex.ru

^б Ереванский государственный университет
Институт фармации

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

Поступило 26 VII 2018

Исследован аминокислотный состав образцов трилистника, расторопши, грушанки и ягоды годжи методом получения их орто-фталальдегидных производных. Исследования проведены на аминокислотном анализаторе “Shimadzu Nexera X2” (Japan) с флуоресцентным детектором при длине волн ex350-em450 нм. В качестве неподвижной фазы была использована хроматографическая колонка “Novo-Pak C 18, 4 μ m, 3.9×150 mm”, а элюирование анализов проводили в градиентном режиме.

Рис. 7, библиограф. ссылок 11.

Аминокислоты считаются весьма сложным объектом для химического анализа. Это обусловлено, во-первых, наличием в молекулах гидрофобных (неполярные углеводородные фрагменты) и гидрофильных (карбоксо-, amino-, гидроксо- и меркапто-) группировок. Во-вторых, амфотерный характер аминокислот, за счет наличия в структуре основных и кислотных функций, приводит к возникновению в нейтральных растворах аминокислоты цвиттер-иона [1]. Поэтому при анализе аминокислот необходимо учитывать величину изоэлектрической точки (рН растворов).

Аминокислотный анализ является хорошо изученным и в то же время развивающимся разделом современной аналитической химии.

Определение аминокислот в продуктах питания, напитках и лекарственных препаратах имеет большое значение для контроля технологии производства, оценки качества сырья и готовой продукции, выявления фальсификатов.

К сожалению, несмотря на наличие большого числа методов анализа, как правило, их применение для анализа аминокислот бывает неприемлемо.

Спектральные методы (УФ-, ИК-, ЯМР-) не могут быть использованы для анализа многокомпонентных смесей. По той же причине не информативны спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия. Большинство хроматографических методов (БХ, ТСХ, ГХ, ионообменная хроматография), как правило, не позволяют эффективно разделить аминокислотные смеси, а следовательно, и достичь целей анализа. Масс-спектрометрия в силу высокой стоимости оборудования и себестоимости одного анализа пока не доступна для широкого применения [2-4].

В настоящее время наиболее перспективным и результативным в анализе многокомпонентных аминокислотных смесей является метод ВЭЖХ, позволяющий не только за один аналитический процесс разделить и провести качественный и количественный анализ большинства эссенциальных аминокислот, но и определить оптические изомеры, что является одной из главных задач фармацевтического анализа [5-11].

Следует отметить, что в настоящее время единые подходы к определению аминокислот в различных объектах отсутствуют. На основании вышеизложенного актуальной задачей является разработка доступных и удобных методов анализа аминокислот в различных объектах.

Экспериментальная часть

Разделение аминокислот осуществлялось на аминокислотном анализаторе "Shimadzu Nexera X2" (Japan) с флуоресцентным детектором RF-20A "Shimadzu". Для разделения аминокислот использовали хроматографическую колонку "Novo-Pak C 18, 4 μm , 3.9×150 mm". Разделения аминокислот осуществлялись в градиентном режиме элюирования, в качестве подвижной фазы были использованы: А) ацетонитрил:метанол:вода = 45:40:15 (об/об); Б) фосфатный буфер pH=7, скорость потока составляла 0.5 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны ex350-em450 нм, температура колонки – 30°C, объем инъекции – 10 μl . Использовались химические реактивы и элюенты (MeCN, MeOH, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, HCl, орто-фталдальдегид реагент CAS: 643-79-8) фирмы Sigma-Aldrich со степенью чистоты > 99.9 %.

Все изученные образцы были представлены лабораторией галеновых новогаленовых препаратов НПЦ "Армбиотехнология" НАН РА.

Описание методики. Определение аминокислот основано на получении их орто-фталальдегидных производных (рис. 1).

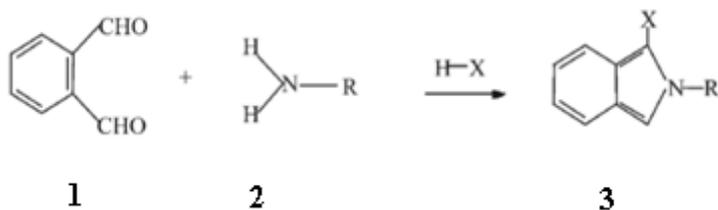


Рис. 1. Схема образования флуоресцирующих (3) продуктов реакции аминокислот (2) с орто-фталевым альдегидом (1) в присутствии нуклеофильных реагентов. 3 – (1-Х-замещенный)-2-*R*-изоиндол, где *R* – остаток аминокислоты; *X* – нуклеофильный агент (HSC₂H₂OH – 2-меркаптоэтанол), стандартно используемый для флуориметрического определения аминокислот.

Модельный раствор аминокислотной смеси с концентрацией 2.5 М/мл разбавляли 0.01 Н соляной кислотой, и с целью освобождения от механических и нерастворившихся мелких частиц раствор фильтровали с помощью фильтра с размером пор 0.2 микрон, затем раствор образца вставляли в автосамплер.

Приготовленные образцы и дериватизирующий реагент помещались в автосамплер, где при температуре 5°C автоматически происходил процесс получения ортофталевых производных аминокислот, без вмешательства хроматографиста. Результаты анализа отображались на экране компьютера в виде хроматограммы, а программное обеспечение "LabSolution" позволяло автоматически интегрировать полученные пики.

Результаты и их обсуждение

Для проверки воспроизводимости метода была построена калибровочная кривая для четырех разных концентраций аминокислотной модельной смеси (рис. 2).

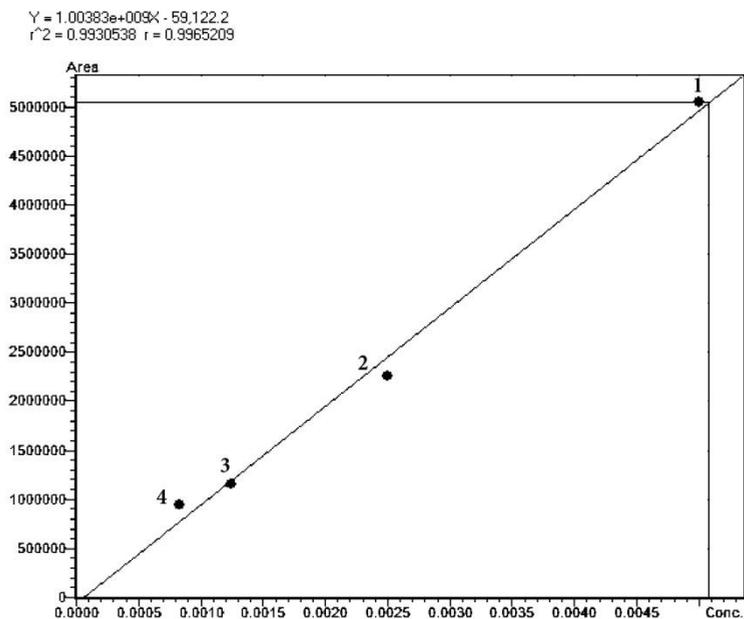


Рис.2. Калибровочная кривая модельной смеси аминокислот.

№	Образец	Концентрация, $\mu\text{M}/\text{мл}$	Площадь пика, %	Высота пика, AU
1	модельный раствор аминокислотной смеси №1	0.0005	5043.958	1025.329
2	модельный раствор аминокислотной смеси №2	0.0025	2252.252	448.852
3	модельный раствор аминокислотной смеси №3	0.00125	1149.157	229.518
4	модельный раствор аминокислотной смеси №4	0.00083	938.145	188.115

Данная калибровочная кривая используется для качественного и количественного определения аминокислот в исследуемых образцах.

<Chromatogram>

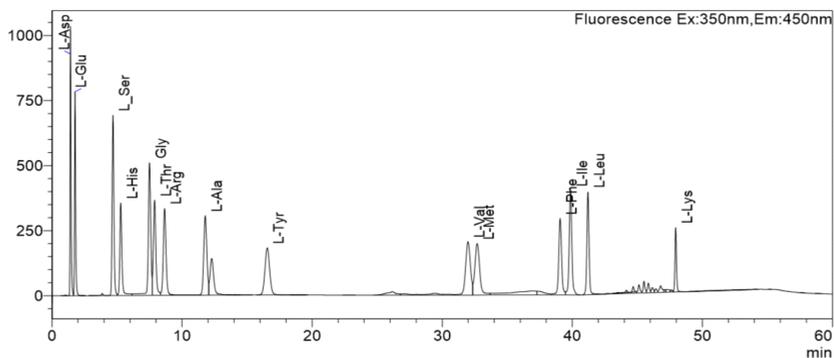
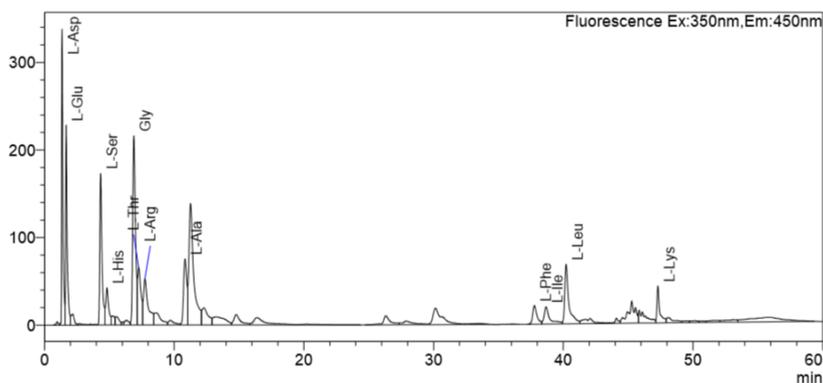


Рис. 3. Хроматограмма модельного раствора аминокислотной смеси.

<Chromatogram>

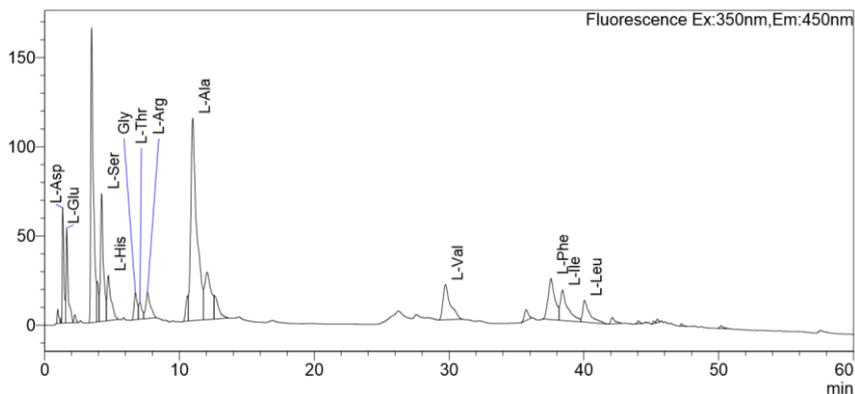


ID #	Название	Время удержания	Площадь	Высота	Концентрация, мг/мл
1	L-Asp	1.356	2196182	330643	0.093
2	L-Glu	1.672	1864268	223842	0.09
3	L-Ser	4.324	2054415	172554	0.053
4	L-His	4.819	679539	42349	0.045
5	Gly	6.886	3162664	215442	0.053
6	L-Thr	7.267	1186235	65590	0.045
7	L-Arg	7.751	1345732	52738	0.076
8	L-Ala	10.839	1284062	75340	0.034
10	L-Phe	37.780	496431	20881	0.036
11	L-Ile	38.673	602222	18912	0.023
12	L-Leu	40.227	1489335	66184	0.061
13	L-Lys	47.305	633722	40291	0.056

Рис. 4. Хроматограмма и количественные данные аминокислотного анализа образца трилистника.

На рис. 5 и 6 соответственно приведены данные об аминокислотном составе спиртового экстракта образцов расторопши и грушанки.

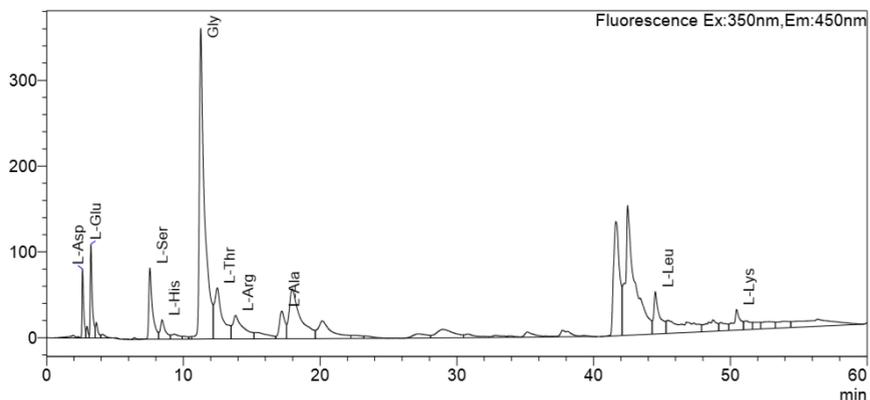
<Chromatogram>



ID #	Название	Время удержания	Площадь	Высота	Концентрация, мг/мл
1	L-Asp	1.345	528929	64595	0.009
2	L-Glu	1.639	557629	53244	0.049
3	L-Ser	4.226	1091599	71751	0.049
4	L-His	4.725	521100	25342	0.061
5	Gly	6.740	232075	15123	0.009
6	L-Thr	7.065	162544	9458	0.012
7	L-Arg	7.635	349004	14441	0.046
8	L-Ala	10.986	3468011	113473	0.151
9	L-Val	29.738	735942	19690	0.035
10	L-Phe	37.560	804866	22966	0.087
11	L-Ile	38.419	651454	16974	0.042
12	L-Leu	40.050	437543	12197	0.027

Рис. 5. Хроматограмма и количественные данные аминокислотного состава образца расторопши.

<Chromatogram>

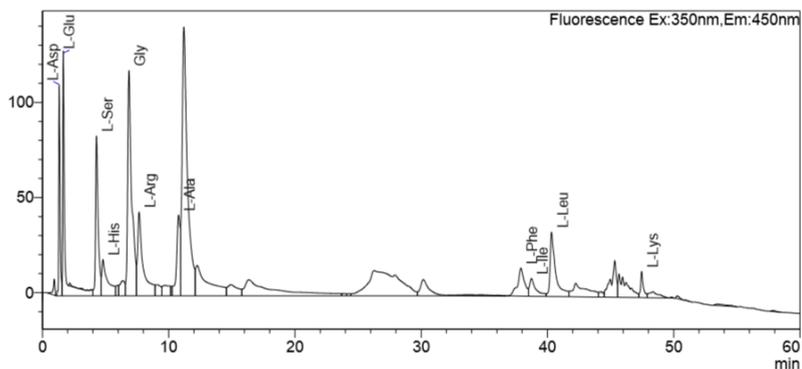


ID #	Название	Время удержания	Площадь	Высота	Концентрация, мг/мл
1	L-Asp	2.633	673747	797228	0.15
2	L-Glu	3.239	1142567	109508	0.16
3	L-Ser	7.555	1554625	82882	0.08
4	L-His	8.443	583303	22202	0.06
5	Gly	11.277	9647100	360566	0.084
6	L-Thr	12.481	2440429	59541	0.07
7	L-Arg	13.816	1486059	27392	0.1
8	L-Ala	17.198	904220	32106	0.0987
9	L-Leu	44.530	1443552	48200	0.1
10	L-Lys	50.474	768966	23553	0.1

Рис. 6. Хроматограмма и количественные данные аминокислотного состава образца грушанки.

Данный метод был применен также для изучения аминокислотного состава ягоды годжи, произрастающей на территории Арцаха.

<Chromatogram>



ID #	Название	Время удержания	Площадь	Высота	Концентрация, мг/мл
1	L-Asp	1.333	765283	110313	0.038
2	L-Glu	1.652	1522410	127346	0.074
3	L-Ser	4.279	1207452	84044	0.032
4	L-His	4.796	610233	19048	0.041
5	Gly	6.849	2602134	118399	0.044
6	L-Arg	7.660	1347104	44063	0.076
7	L-Ala	10.789	813202	42304	0.022
8	L-Phe	37.902	556308	14330	0.039
9	L-Ile	38.737	325901	9136	0.014
10	L-Leu	40.337	1025339	33277	0.041
11	L-Lys	47.473	212971	13257	0.013

Рис. 7. Хроматограмма и количественные данные аминокислотного состава образца ягоды годжи.

Таким образом, примененный метод определения аминокислот, основанный на получении их ортофталевых производных, обеспечивает интенсивное разделение модельной смеси аминокислот на хроматографической колонке “Novo-Pak C 18, 4 μ m, 3.9×150 mm” и пригоден для изучения аминокислотного состава образцов растительных экстрактов, обеспечивая высокую точность полученных качественных и количественных данных (рис. 1 и 2).

ՆԱՅԱՍԱԿՆՈՒՄ ԱՃՈՂ ՈՐՈՇ ԲՈՒՅՍԵՐԻ ԱՄԻՆԱԹՎԱՅԻՆ ԿԱԶՄԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ԴՐԱՆՑ ՕՐԹՈ-ՖՏԱԼԱԼԴԵՆԻԴԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅԻԱԼՆԵՐԻ ՍՏԱՅՄԱՆ ԵՂԱՆԱԿՈՎ

Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ, Է. Վ. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ և Լ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է երեքնուկի, կաթնափուշի, գուշիի պտուղների նմուշների ամինաթթվային կազմը դրանց օրթո-ֆտալալդեհիդային ածանցյալների ստացման եղանակով: Հետազոտությունները իրականացվել են “Shimadzu Nexera X2” ամինաթթվային անալիզատորով հազեցած ֆլյուրեսցենտային դետեկտորով ex:350-em450 նմ ալիքի երկարության տակ: Որպես անչարժ ֆազ օգտագործվել է “Novo-Pak C 18, 4 μ m, 3,9×150 mm” քրոմատոգրաֆիական աշտարակը, իսկ անալիտների էլյուացիան իրականացվել է դրադիենտային ռեժիմով:

DETERMINATION OF THE AMINO ACID COMPOSITION OF SOME PLANTS GROWING IN THE TERRITORY OF ARMENIA, THE METHOD OF OBTAINING THEIR ORTHOFTAL-ALDEHYDE DERIVATIVES

A. H. TSATURYAN^{1,2}, E. V. MINASYAN¹, A. S. DADAYAN^{1,2} and L. A. STEPANYAN¹

¹The Scientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (37410)654183

²Yerevan State University

Institute Pharmacy

E-mail: avetis-tsaturyan@yandex.ru

Amino acids are rather complex for chemical analysis. First of all, this is due to the presence of hydrophobic (non-polar hydrocarbonic fragments) and hydrophilic (carboxy-, amino-, hydroxy- and mercapto-) groups in molecules. Secondly, amphoteric nature of amino acids due to the presence of basic and acidic functions in their structure leads to the formation of zwitterion in neutral solutions of amino acids. Therefore, when analyzing amino acids, it is necessary to consider the value of isoelectric point (pH solutions).

The analysis of amino acids is well studied. Simultaneously, it is a developing aspect of modern analytical chemistry. The determination of amino acids in food, drink and medication is significant to control the production technology, assess the quality raw materials and final product, reveal falsification.

Chromatographic analysis is becoming more accessible, which is first of all due to the fact that the HPLC method allows not only to separate and perform qualitative and

quantitative analysis of most essential amino acids within one single analytical process, but also to determine optical isomers, which is one of the most important tasks of pharmaceutical analysis.

Separation of amino acids was performed on an amino acid analyzer “Shimadzu Nexera X2” (Japan) with a fluorescence detector RF-20A “Shimadzu”. Determination of amino acids is based on obtaining their orthoptaldehyde derivatives.

To separate amino acids, a chromatographic column “Novo-Pak C 18, 4 μ m, 3.9×150 mm” was used. Separation of amino acids was performed in a gradient mode of elution. As a mobile phase, A) acetonitrile:methanol:water=45:40:15 (v/v), B) phosphate buffer pH=7 was used, flow rate was 0.5 ml/min, detection was carried out at a wavelength of ex350-em450 nm, column temperature was 30°C, injection volume – 10 μ l.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Якубке Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. М., Мир, 1985, с. 82.
- [2] Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд., ч. 1, М., НЦЭСМП, 2008, с. 704.
- [3] European Pharmacopoeia. 6rd ed. Strasbourg Council of Europe, 2008, p. 3905.
- [4] Фармакопея США. 29-изд. М., ГЕОТАР-Медиа, 2009, с. 329-331, 2272, 2455, 3183.
- [5] *Elbashir A.A., Suliman F.E.O., Aboul-Enein H.Y.* // Gazi University Journal of Science, 2011, v. 24, №4, p. 679
- [6] *Bruckner H., Westhauser T.* // Journal of Amino Acids, 2003, v. 24, p. 43.
- [7] *Hernandez-Orte P., Ibarz M.J., Cacho J., Ferreira V.* // Journal of Chromatographia, 2003, v. 58, p. 29.
- [8] *Kato M., Fukushima T., Santa T.* // Journal of Biomed Chromatogr., 1995, №9, p.193.
- [9] *Новикова А.Е., Стоинова Н.В., Ямпольская Т.А., Буряк А.К.* // Сорбционные и хроматографические процессы, 2007, т. 7, вып. 3, с. 430.
- [10] *Kaspar H.* Amino acid analysis in biological fluids by GC-MS. Regensburg, 2009, p. 141.

СИНТЕЗ N-ТРЕТ-БУТОКСИКАРБОНИЛ-(S)-АЛАНИЛГЛИЦИЛ-(S)-β-(3-ИЗОБУТИЛ-4-АЛЛИЛ-5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)-α-АЛАНИНА И ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРИПЕПТИДА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю. М. ДАНГЯН^б, Т. О. САРГСЯН^{а,б}, С. М. ДЖАМГАРЯН^б, Э. А. ГЮЛУМЯН^б,
М. В. ПОГОСЯН^{а,г}, Г. А. ПАНОСЯН^в, Дж. С. САРГСЯН^{а,г} и А. С. САГЯН^{а,б}

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

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

^в Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^г Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН Республики Армения
Армения, 0028, Ереван, ул. Орбели, 22

Поступило 26 VII 2018

Методом активированных эфиров осуществлен синтез N-трет-бутоксикарбонилтрипептида, содержащего глицин и (S)-2-амино-3-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовую кислоту. Согласно данным программы Pass-Online, полученный трипептид может воздействовать на активность нейронов.

Изучено *in vivo* воздействие N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланилглицил-(S)-β-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланина на электрическую активность нейронов черной субстанции в условиях модели болезни Паркинсона.

Полученные данные позволяют сделать вывод о способности пептида противостоять перевозбуждению, свойственному патологическим состояниям нервных тканей.

Рис. 3, табл. 1, библиографические ссылки 5.

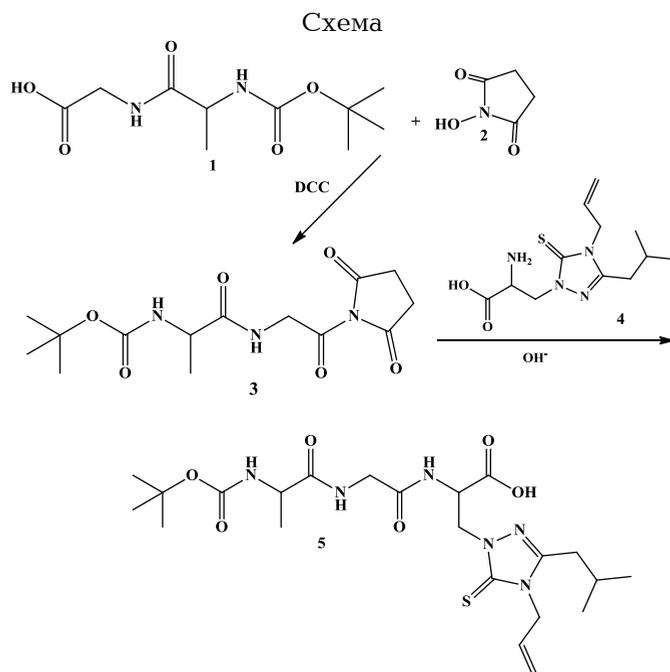
Интерес, проявляемый к пептидам несколько десятков лет назад, сегодня вылился в широкое применение пептидных лекарств в фарма-

цветике, а их количество растет с каждым днем. На рынке лекарств уже известны десятки пептидных препаратов на основе пептидов, выделенных из организмов, а затем полученных химическим, ферментативным и генноинженерным путем. К ним относится инсулин, соматостатин, окситоцин и т.д. [1-2].

В последние два десятилетия большой интерес представляют также короткие пептиды, содержащие небелковые аминокислоты; они легко преодолевают все барьеры вплоть до гематоэнцефалического. При этом субстрат труднее распознается со стороны ферментов, что значительно затрудняет протеолиз и увеличивает время действия препарата [3].

Исходя из вышеизложенного и на основании данных Pass-Online нами был синтезирован пептид, содержащий глицин и (*S*)-2-амино-3-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовую кислоту (**4**). Синтез трипептида осуществлен методом активированных эфиров в растворе, отличающимся простотой, позволяющим получать конечные продукты с хорошими выходами и высокой чистотой [4].

Вначале при использовании *N*-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланилглицина (**1**), дициклогексилкарбодиимида (DCC) и *N*-гидроксисукцинимида (**2**) был получен соответствующий сукцинимидный эфир (**3**), который далее конденсацией с (*S*)-2-амино-3-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-пропионовой кислотой (**4**) в щелочной водно-органической среде переведен в целевой *N*-трет-бутоксикарбонил-(*S*)-аланилглицил-(*S*)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланин (**5**) (схема).



Следующим этапом работы явилось проведение испытаний биологических свойств нового трипептида. В качестве объекта испытаний трипептида были выбраны белые крысы "Альбино", на которых была развита модель болезни Паркинсона.

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов компактной части черной субстанции (SNc) в ответ на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) Caudate Putamen (CPu). Для оценки степени выраженности активности нейронов SNc строились круговые диаграммы усредненной частоты спайков (рис. 1).

Анализ частотных показателей активности нейронов привел к следующим результатам. У животных с ротеноновой интоксикацией после применения препарата значения возбуждательных эффектов (ТП ПТП, ТП ПТД) оказались заниженными как по сравнению с нормой, так и по сравнению с интоксикацией (рис. 1).

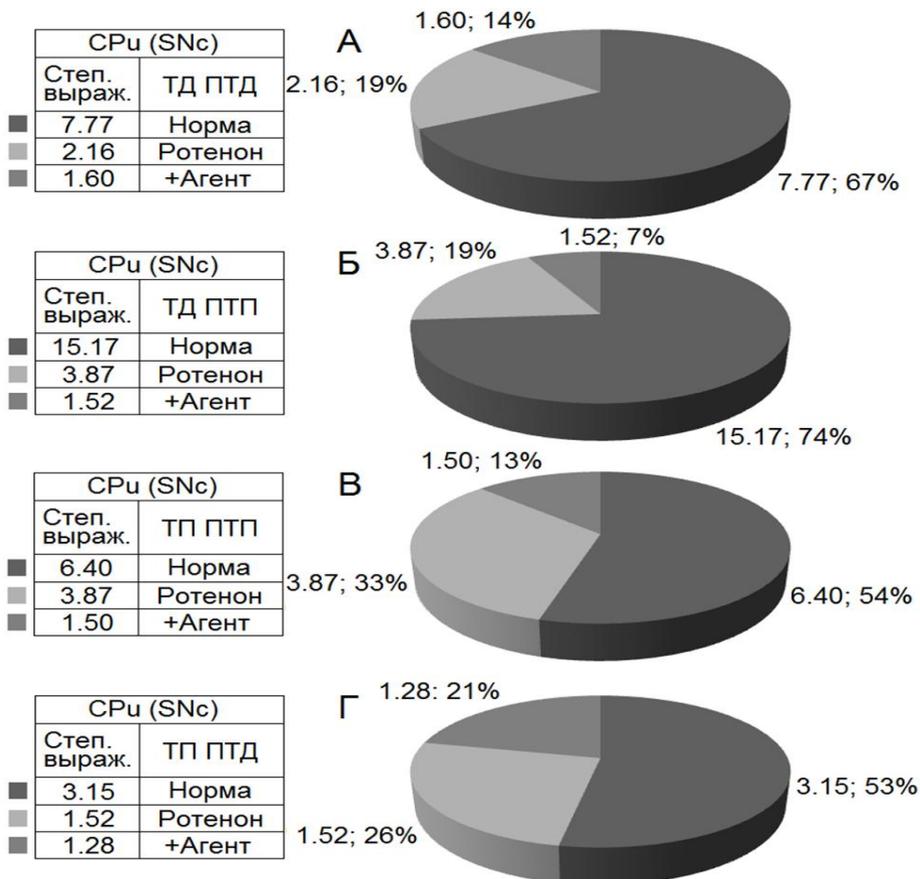


Рис. 1. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А), депрессорно-возбудительных (Б), возбудительных (В) и возбудительно-депрессорных (Г) постстимульных эффектов в одиночных нейронах SNc при ВЧС CPu в норме, на модели БП после ведения ротенона с протекцией агентом. Обозначения: степ. выраж. – степень выраженности.

Полученные данные позволяют сделать вывод о способности препарата противостоять перевозбуждению, свойственному патологическим состояниям нервных тканей. Поскольку данное свойство является крайне важным в долгосрочной терапевтической стратегии при любых нейродегенеративных заболеваниях, вполне уверенно можно заявить о необходимости дальнейших, более широких исследований воздействия данного препарата при различных патологических состояниях, поскольку препарат имеет серьезную перспективу в сфере неврологических заболеваний.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе Varian "Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в смеси хлороформ-этилацетат-метанол (4:4:1), проявитель – хлортолуидин. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Оптически чистая небелковая аминокислота предоставлена сотрудниками лаборатории асимметрического синтеза НППЦ «Армбиотехнология».

Синтез N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланилглицина (1) проводили по известной методике [5].

Синтез N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланилглицил-(S)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина (5). К раствору 1.94 г (7.9 ммоль) N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланилглицина (1) и 0.95 г (8.2 ммоль) N-гидроксисукцинимиды (2) в смеси 15 мл диоксана и 6 мл хлористого метилена при 0°C добавляли 1.87 г (8.5 ммоль) дициклогексилкарбодиимиды, предварительно растворенного в 3 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали ~2 ч при 0°C и оставляли на ночь в холодильнике.

Анализ с помощью ТСХ [SiO $_2$, CHCl $_3$ /этилацетат/CH $_3$ OH (2:4:1), проявитель – хлор-толуидин]. Образовавшийся осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, а осадок кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход 1.6 г (71%). Полученный сукцинимидный эфир 3 был использован в следующей стадии синтеза N-трет-бутилоксикарбонилтрипептида (5). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.426 г (1.5 ммоль) (S)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина (4), 3.1 мл (1.55 ммоль) 0.5M раствора едкого натра (NaOH) и 0.036 г (0.43 ммоль) пищевой соды (NaHCO $_3$). При комнатной температуре добавляли 0.532 г (1.55 ммоль) сукцинимидного эфира N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланилглицина (3) в 4 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и

оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата и 5.6 мл 10% лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, а водный слой два раза экстрагировали этилацетатом (по 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель упаривали до суха. Вязкий остаток растворяли при нагревании в смеси 10 мл гексана и 3 мл этилацетата и оставляли на ночь. Выпавший белый осадок отфильтровывали на нутч-фильтре, промывали холодным этилацетатом (1 мл), после чего пептид сушили при температуре 65°C. Выход 66.2%, т.пл. 72°C. Найдено, %: С 51.50; Н 7.02; N 16.34. C₂₂H₃₆N₆O₆S Вычислено, %: С 51.55; Н 7.08; N 16.39. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м. д., Гц): 0.93 (6H д, J=6.6, 2CH₃), 1.17 (3H д, J=6.9, CH₃CH), 1.37 (9H с, 3CH₃), 2.03 (1H м, J=6.9, CHCH₃), 2.48 (2H д, J=6.9, CH₂CH), 3.68 (2H д, J=5.4, CH₂), 3.92-4.02 (1H м, CHCH₃), 4.24 (1H дд, J=13.7, 7.8, CH₂), 4.58 (1H дд, J=13.7, 5.9, CH₂), 4.63 (2H уш.д, J=4.8, CH₂All), 4.78 (1H ддд, J=8.2, 7.8, 5.9, CH), 4.98 (1H уш.д, J=17.2, = CH₂), 5.17 (1H уш.д, J=10.5, = CH₂), 5.85 (1H ддт, J=17.2, 10.5, 4.8, = CH), 6.91 (1H уш.д, J=7.3 NH), 7.82 (1H уш.т, J=5.4, NHCH₂), 8.22 (1H д, J=8.2, NH CH), 12.57 (1H ш.с, COOH).

Изучение воздействия трипептида N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланил-глицил-(S)-β-(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланина (5) на электрическую активность нейронов черной субстанции в условиях модели болезни Паркинсона. Работы проводились в лаборатории физиологии компенсации функций ЦНС Института физиологии им. Л.А. Орбели. Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов компактной части черной субстанции (SNc) в ответ на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) Caudate Putamen (CPu). Опыты проводились на крысах линии "Альбино" (250-300 г) в 3 сериях (132 нейрона, n=7).

1. В норме (33 клетки, n=2);

2. На модели болезни Паркинсона (БП), индуцированной ротеноном, получившей одностороннюю интрацеребральную инъекцию ротенона (0.5 мкг 0.5 мкл димексида со скоростью 1 мкл/мин), в медиальный пучок переднего мозга "medial forebrain bundle" по координатам (AP+0.2; L±2.3; DV+8.6 мм) и выдержанных 4 недели после инъекции ротенона (73 клетки, n=3);

3. На животных с инъекцией ротенона и последующей протекцией посредством внутримышечного введения трипептида в количестве 14 инъекций, вводимых через день, на следующий день после инъекции ротенона и выдержанных 4 недели (26 клеток, n=2). Анализ проводился на основе усредненного количества спайков, с расчетом межимпульсных интервалов и частоты в Гц. Постстимульный уровень активности сравнивался с престимульным уровнем. В ходе экспериментов были исследованы изменения выраженности депрессорных и возбуждательных тета-

нических реакций — тетанической депрессии (ТД) и тетанической потенциации (ТП), сопровождаемых посттетанической депрессией ПТД и посттетанической потенциацией (ПТП). Выполнялась регистрация нейрональной активности компактного отдела черной субстанции SNc по координатам (AP-5.0; L±2; DV 8.2 мм) в ответ на высокочастотную (ВЧС, 100 Гц) электрическую стимуляцию стриатума CPu (AP+2; L±2,5; DV 5 мм), что представлено на схеме эксперимента (рис. 2).

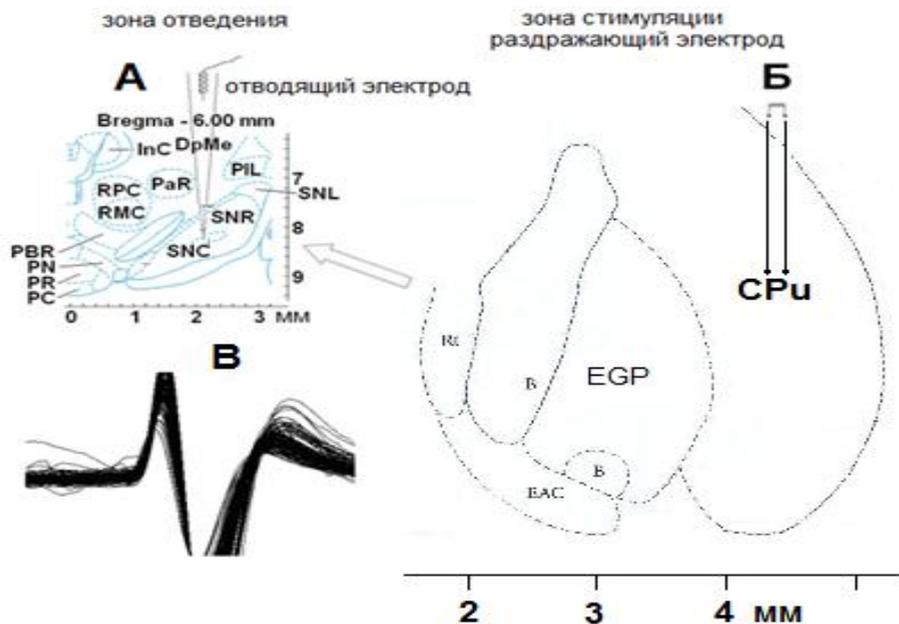


Рис 2. Схема стимуляции CPu (Б) и регистрации активности нейронов SNc (А), представленная с помощью стереотаксических координат: Образец потенциала действия нейрона SNc (Г). CPu – Caudate-Putamen nucleus, комплекс хвостатого ядра и скорлупы.

Все опыты проводились согласно «Правилам ухода за лабораторными животными», публикации NIH за № 85-23, исправленной в 1985 году. Проводился программный математический анализ спайковой активности нейронов в режиме on-line. Использовали построения комплексных усредненных и суммированных перистимульных временных гистограмм (РЕТН) числа спайков с разностной кривой и гистограмм частоты, с вычислением средней частоты спайков. Регистрацию производили с помощью программы, позволяющей селекцию спайков амплитудной дискриминацией, с выводом «растеров» перистимульного спайкинга, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков. Анализ данных проводили по разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов (рис. 3).

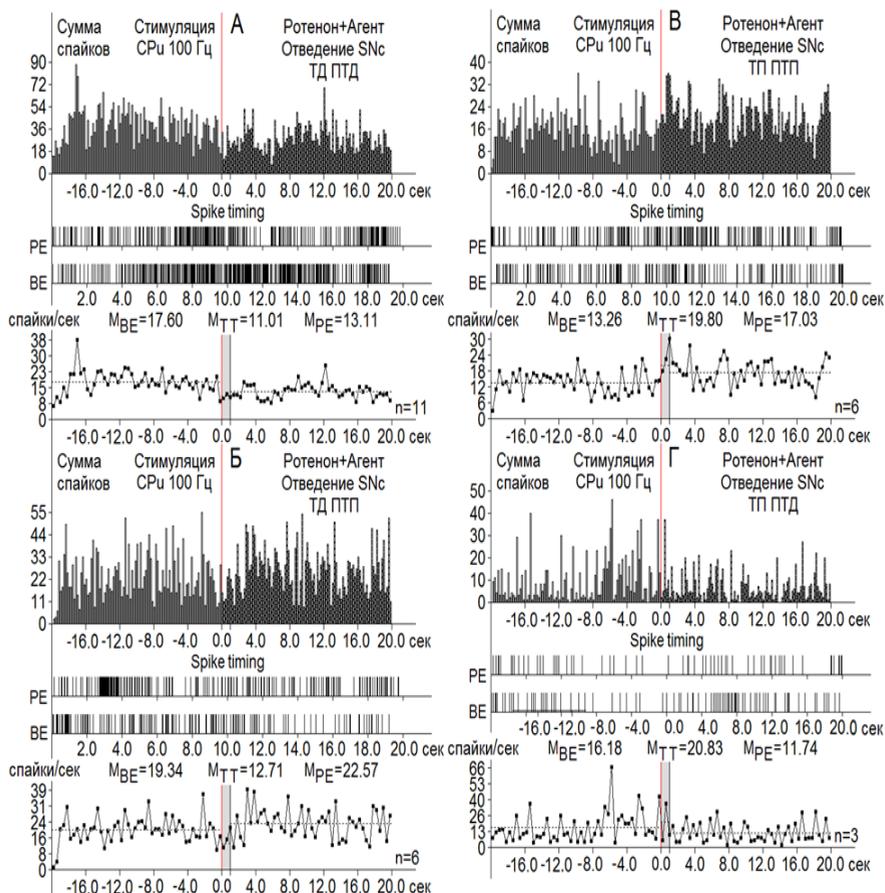


Рис. 3. А-Г сверху – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений спайковой активности ТД ПТД (А), депрессорно-возбудительных – ТД ПТП (Б), возбудительных ТП ПТП (В) и возбудительно-депрессорных ТП ПТД (Г) в реальном времени (до и после стимуляции) нейронов SNc, вызванных ВЧС СРи на модели БП, после введения агента. В середине – растеры активности – произвольно избранные одиночные нейроны из данной анализируемой группы. Снизу – диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (М ВЕ - before event), на время тетанизации (М ТТ - time tetanization) и после стимуляции (М РЕ - post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n).

Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test). В качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок использовалась разновидность указанного теста – z-тест, определяющий его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях 0.05, 0.01 и 0.001 показал, что в большинстве случаев спайкинга статистически значимое изменение достигало как минимум уровня 0.05.

Таким образом, биологические исследования полученного трипептида позволяют сделать вывод о его способности противостоять перевозбуждению, свойственному патологическим состояниям нервных тканей.

N-SRԵՏ-ԲՈՒՏՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼ-(S)-ԱԼԱՆԻԼԳԼԻՅԻԼ-(S)-β-(3-ԻՉՈՐՈՒՏԻԼ-4-ԱԼԻԼ-5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-1-ԻԼ)-α-ԱԼԱՆԻՆ ՏՐԻՊԵՊՏԻԴԻ ՄԻՆԹԵԶՈԼ և ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳՈՐԾ ՆՅՈՒԹԻ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱՎՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՏՐԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՄՈԴԵԼԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Յու. Մ. ԴԱՆԴՅԱՆ, Տ. Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄԳԱՐՅԱՆ, Է. Ա. ԳՅՈԼՈՒՄՅԱՆ, Մ. Վ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Զ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ա. Ս.ՍԱԳՅԱՆ

Ակտիվացված էսթերների մեթոդի կիրառմամբ սինթեզվել է N-տրեա-բուտօքսիկարբոնիլտրիպեպտիդ, որը պարունակում է գլիցին և (S)-2-ամինո-3-(3-իզոբուտիլ-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-պրոպիոնամթթու:

“Pass-Online” ծրագրի տվյալների հիման վրա բացահայտվել է, որ սինթեզված տրիպեպտիդը կարող է ազդել նեյրոնների ակտիվության վրա:

Իրականացվել է N-տրեա-բուտօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանիլգլիցիլ-(S)-β-(3-իզոբուտիլ-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-α-ալանին տրիպեպտիդի ազդեցության ուսումնասիրություն գորչ նյութի նեյրոնների էլեկտրական ակտիվության վրա՝ Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի պայմաններում:

Ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ սինթեզված պեպտիդը օժտված է դիմակայելու ներվային համակարգի գերզգուգվածությանը՝ ինչը բնորոշ է նյարդային հյուսվածքների պաթոլոգիկ վիճակներին:

SYNTHESIS OF N-TRET-BUTOXYCARBONYL-(S)-ALANYLGLYCYL-(S)-β-(3-ISOBUTYL-4-ALLYL-5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)-α-ALANINE AND STUDY OF TRIPEPTIDE EFFECT ON ELECTRIC ACTIVITY OF NEURONS OF BLACK SUBSTANCE IN CONDITIONS OF MODEL OF PARKINSON DISEASE

Yu. M. DANGHYAN^b, T. H. SARGSYAN^{a,b}, S. M. JAMGARYAN^b, E. A. GYULUMYAN^b, M. V. POGHOSYAN^{a,d}, H. A. PANOSYAN^c, J. S. SARGSYAN^{a,d} and A. S. SAGHYAN^{a,b}

^aYerevan State University

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

^bScientific and Production Center “Armbiotechnology” NAS RA

14, Gyurjyan Str. Yerevan, 0056, Armenia

^cThe Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

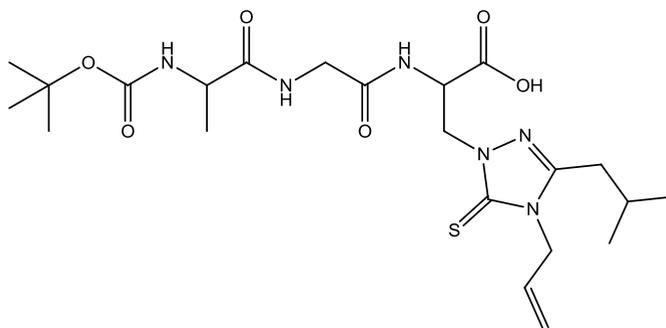
^dL.A.Orbeli Institute of Physiology NAS RA

22, Orbeli Bros. Str., 0028, Yerevan, Armenia

Several decades’ interest towards peptides today has resulted in a widespread use of peptide drugs in pharmaceuticals, the number of which is multiplying every day. Dozens of peptide preparations based on peptides isolated from organisms, and then obtained by chemical, enzymatic and genetically engineered methods, are already known in the drug market. These include insulin, somatostatin, oxytocin, etc.

In the last two decades, short peptides containing non-protein amino acids are also of great interest. They easily overcome all barriers up to the blood-brain ones. In this case, it is more difficult to recognize the substrate from the side of enzymes, which considerably complicates proteolysis and increases the duration of the preparation action.

The peptide containing glycine and (S)-2-amino-3-(3-isobutyl-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl)-propionic acid, which according to the Pass-Online data can affect the activity of neurons, has been synthesized by the method of activated esters.



The effect of N-t-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-glycyl-(S)-β-(3-isobutyl-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl)-α-alanine on the electric activity of neurons of black substance in the conditions of model of Parkinson disease was studied on white rats “Albino”.

A comparative analysis of the impulse activity of single neurons of a compact part of black substance (SNc) in response to high-frequency stimulation (HFS) Caudate Putamen (CPU) was performed. To estimate the degree of manifestation of the activity of neurons SNc, circular diagrams of the average frequency of spikes were constructed.

The analysis of the frequency indicators of the activity of neurons led to the following results. In animals with rotenone intoxication after application of the drug, the values of excitatory effects decreased, both in comparison with the norm and intoxication.

The obtained results allow to conclude that the peptide is able to resist overexcitation relevant to the pathological states of nerve tissues.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, Khrestchatskiy M. // Drug Discov Today, 2010, v.15, issue 1-2, p. 40.
- [2] Jolene L. Lau, Michael K. Dunn // Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2018, v. 26, issue 10, p. 2700.
- [3] Gregory A. Grant Synthetic peptides Oxford University press, Second edition, 2002.
- [4] Nefkens G., Tesser G. // J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, issue. 5, p.1263.
- [5] Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №1, с. 95.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4'-АМИНО-1'Н-СПИРО[ЦИКЛОГЕПТАН-1,2'-НАФТАЛИН]-3'-КАРБОНИТРИЛА

**А. И. МАРКОСЯН, К. К. АЙРАПЕТЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, С. С. МАМЯН,
Ф. Г. АРСЕНЯН, Дж. А. АВАКИМЯН и Р. Е. МУРАДЯН**

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

Взаимодействием 2-циклогептиденмалононитрила с бензилмагнийхлоридом получен 2-(1-бензилциклогептил)малононитрил, который в присутствии серной кислоты циклизуется в 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил. Последний с фенилхлорформиатом образует фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат, на основе которого синтезированы ди- и тризамещённые мочевины, 3-замещённые 1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионы и 2-замещённые 5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-оны. Согласно данным биологических исследований, синтезированные соединения обладают противоопухолевой и антибактериальной активностью.

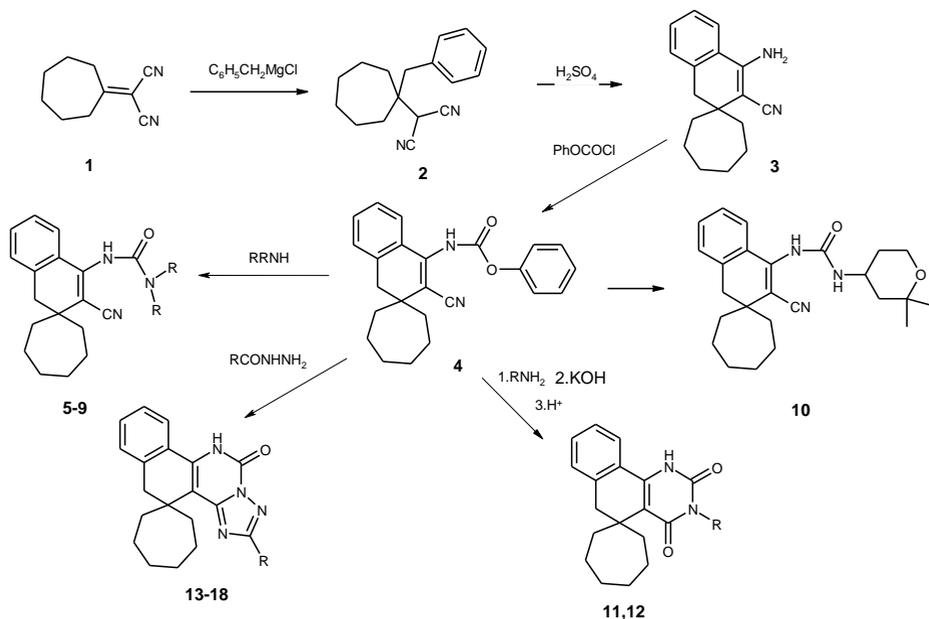
Библ. ссылок 19.

Из литературных данных известно, что производные бензо[h]хиназолинов обладают разнообразными биологическими свойствами, в силу чего являются перспективными в поисках БАС [1-8]. Следует отметить, что среди синтезированных нами в последние годы производных бензо[h]хиназолинов также имеются соединения, обладающие значительными противоопухолевыми, антибактериальными, антимоноаминоксидазными и психотропными свойствами [9-18]. Поскольку в литературе отсутствуют данные относительно синтеза и биологических свойств спиросочлененных с циклогептаном производных бензо[h]хиназолинов, нами был запланирован и осуществлен синтез спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептанов].

Ценным исходным соединением при проведении этих исследований явился 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**3**), синтез которого осуществлён нами на базе 2-циклогептиденмалонитрила (**1**) взаимодействием последнего с бензилмагний хлоридом. Было осуществлено региоспецифическое присоединение реактива Гриньяра по двойной связи, приведшее к образованию 2-(1-бензилциклогептил)малонодинитрила (**2**). Нами разработаны условия внутримолекулярной циклизации динитрила **2** в целевой 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**3**). В качестве циклизующих агентов были использованы минеральные кислоты (серная, ортофосфорная, хлорная), газообразный хлористый водород и кислоты Льюиса (хлористый алюминий и трёхфтористый бор), а в качестве растворителей – нитробензол, сероуглерод и четырёххлористый углерод. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в избытке серной кислоты. Продукт реакции был выделен после нейтрализации серной кислоты и извлекался из реакционной смеси органическим растворителем.

Реакцией аминонитрила **3** с фенилхлорформиатом в среде абсолютного бензола получен фенил(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат (**4**), который конденсацией со вторичными аминами (диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, азепин) переведен в 1,3,3-тризамещённые мочевины **5-9**. В аналогичных условиях 2,2-диметил-4-тетрагидропираниламин образует 1,3-дизамещённую мочевины – 1-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевину (**10**), в то время как в случае применения бензиламина и фенэтиламина образуются смеси соответствующих мочевины и диоксохиназолинов **11** и **12**. Обработка указанных смесей щелочью приводит к соединениям **11** и **12** в чистом виде.

Попытка синтеза 2-замещённых 5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-онов (**13-18**) взаимодействием карбамата **4** с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в различных растворителях (диоксан, толуол, *m*-ксилол, диметилформамид) не увенчалась успехом. Реакцию удалось осуществить в отсутствие растворителя при 205-210°C, однако целевые продукты были получены с выходами всего 38-59%. Низкие выходы, по-видимому, обусловлены частичным осмолением реакционной смеси в жёстких условиях реакции.



$R = C_2H_5$ (5), пирролидино (6), пиперидино (7), морфолино (8), азепино (9), $R = CH_2C_6H_5$; (11), $CH_2CH_2C_6H_5$ (12), 4-пиридил (13), C_6H_5 (14), 2- $HO-C_6H_4$ (15), $CH_2C_6H_5$ (16), 4- $CH_3C_6H_4OCH_2$ (17), 3,4- $(CH_3)_2C_6H_3OCH_2$ (18).

Противоопухолевую активность соединений изучали на модели прививаемой опухоли мышей – саркоме 180. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю. Установлено, что большинство соединений не обладает достоверным противоопухолевым действием. Лишь отдельные соединения (5,7,13,17,18) в дозах 160-175 мг/кг оказывают слабое или умеренное терапевтическое действие, угнетая рост саркомы 180 на 32-46 % ($P < 0.05$).

Антибактериальная активность синтезированных соединений изучена методом диффузии в агаре при микробной 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). Установлено, что соединения 5-9 и 13 тормозят рост отдельных микроорганизмов в зоне диаметром 15-20 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 "Silufol^R" и "Sorbfil", проявитель – пары йода.

2-(1-Бензилциклогептил)малононитрил (2). К реагенту Гриньяра, полученному из 3.6 г (0.15 моля) магния и 19.0 г (0.15 моля) бензилхлорида в 100 мл абс. эфира при охлаждении ледяной водой, прибавляют по каплям раствор 16.0 г (0.1 моля) 2-циклогептилиденмалононитрила (1) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч и оставляют на ночь. Затем охлаждают ледяной водой и прибавляют по каплям 60 мл 10% соляной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Получают 23.5 г (93%) динитрила **2**, т. пл. 93-94°C. ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1590, 1602 (C=C аром); 2255 (CN). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.36-1.86 (м, 12H, 6×CH₂ циклогептан), 2.82 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.39 (с, 1H, CH-(C≡N)₂), 7.16-7.34 (м, 5H, 5×CH Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 21.99 (2×CH₂ циклогептан), 29.51 (2×CH₂ циклогептан), 32.75 (C циклогептан), 35.20 (2×CH₂ циклогептан), 43.29 (CH₂-Ph), 43.75 (CH-(C≡N)₂), 112.51 (2×C≡N), 126.54 (CH Ph), 127.78 (2×CH Ph), 130.06 (2×CH Ph), 134.5 (C Ar). Найдено, %: C 81.07; H 8.12; N 11.26. C₁₇H₂₀N₂. Вычислено, %: C 80.91; H 7.99; N 11.10.

4'-Амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (3). К 25.24 г (0.1 моля) динитрила **2** при перемешивании прибавляют 50 мл конц. серной кислоты при 12-15°C. При комнатной температуре смесь перемешивают 3 ч, нейтрализуют раствором аммиака. Выделившийся аминонитрил экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки промывают водой и сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Получают 20.5 г (81%) аминонитрила **3**, т. пл. 134-136°C, R_f 0.74 бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1600 (C=C аром); 1634 (C=C); 1650 (C=C); 2184 (CN); 3200-3350 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.40-1.80 (м, 12H, 6×CH₂ циклогептан), 2.70 (с, 2H, CH₂), 5.70 (уш.с, 2H, NH₂), 7.10-7.17 (м, 1H, CH Ar), 7.19-7.29 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.56-7.63 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.55 (2×CH₂ циклогептан), 29.82 (2×CH₂ циклогептан), 36.40 (C циклогептан), 38.37 (2×CH₂ циклогептан), 41.02 (CH₂), 84.90 (C=C-C≡N), 119.77 (C≡N), 122.84 (CH Ar), 125.93 (CH Ar), 127.81 (CH Ar), 128.35 (C Ar), 129.01 (CH Ar), 136.06 (C Ar), 150.92 (C=C-C≡N). Найдено, %: C 80.77; H 8.16; N 11.25. C₁₇H₂₀N₂. Вычислено, % C: 80.91; H 7.99; N 11.10.

Фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат (4). Смесь 5.04 г (0.02 моля) аминонитрила **3**, 3.12 г (0.02 моля) фенилхлорформиата и 50 мл толуола кипятят с обратным холодильником в течение

15 ч и прибавляют 50 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 3:1. Получают 7.0 г (95%) карбамата **4**, т. пл. 169-171°C, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1597, 1609 (C=C аром); 1751 (C=O); 227 (CN); 3288 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.47-1.93 (м, 12H, 6×CH₂ циклогептан), 2.87 (с, 2H, CH₂), 7.13-7.52 (м, 9H, 9×CH Ар), 9.76 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.47 (2×CH₂ циклогептан), 29.74 (2×CH₂ циклогептан), 36.54 (2×CH₂ циклогептан), 38.57 (C циклогептан), 39.22 (CH₂), 116.05 (C=C-C≡N), 116.44 (C≡N), 121.29 (2×CH Ар), 124.20 (CH Ар), 124.63 (CH Ар), 126.38 (CH Ар), 127.93 (CH Ар), 128.57 (2×CH Ар), 129.42 (Ар), 129.74 (CH Ар), 135.12 (C Ар), 142.92 (C=C-C≡N), 150.61 (C Ар), 151.62 (C=O). Найдено, %: C 77.58; H 6.38; N 7.52. C₂₄H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: C 77.39; H 6.49; N 7.52.

1,3,3-Тризамещённые мочевины (5-9) (общая методика). Смесь 0.01 моля фенил-(3'-циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамата (**4**), 0.01 моля первичного или вторичного амина и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10-12 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к нему 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола.

3-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-1,1-диэтилмочевина(5). Выход 1.5 г (61%), т. пл. 196-198°C, R_f 0.73 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1611 (C=C аром); 1650 (C=O); 2205 (CN); 3307 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.20 (т, 6H, J=7.1, N(CH₂-CH₃)₂), 1.45-1.90 (м, 12H, 6×CH₂ циклогептан), 2.83 (с, 2H, CH₂), 4.42 (кв, 4H, J=7.1, N(CH₂-CH₃)₂), 7.10-7.28 (м, 4H, 4×CH Ар), 7.87 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 13.62 (N(CH₂-CH₃)₂), 22.55 (2×CH₂ циклогептан), 29.83 (2×CH₂ циклогептан), 36.71 (2×CH₂ циклогептан), 38.13 (C циклогептан), 39.60 (CH₂), 40.58 (N(CH₂-CH₃)₂), 113.68 (C=C-C≡N), 117.07 (C≡N), 124.60 (CH Ар), 125.87 (CH Ар), 127.55 (CH Ар), 128.95 (CH Ар), 130.55 (C Ар), 134.88 (C Ар), 145.86 (C=C-C≡N), 153.75 (C=O). C₂₂H₂₇N₃O. Найдено, %: C 75.58; H 7.63; N 12.21. Вычислено, %: C 75.61; H 7.79; N 12.02.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)пирролидин-1-карбоксамид (6). Выход 1.3 г (53%), т. пл. 198-199°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (C=C аром); 1644 (C=O); 2202 (CN); 3221 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.46-2.02 (м, 16H, 6×CH₂ циклогептан), CH₂(3,4) пирролидин), 2.83 (с, 2H, CH₂), 3.39-3.48 (м, 4H, CH₂(2,5) пирролидин), 7.11-7.32 (м, 4H, 4×CH Ар), 7.82 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.54 (2×CH₂ циклогептан), 24.96 (CH₂(3,4) пирролидин), 29.82 (2×CH₂ циклогептан), 36.70 (2×CH₂ циклогептан), 38.14 (C циклогептан), 39.57 (CH₂), 45.46 (CH₂(2,5) пирролидин), 113.67 (C=C-C≡N), 117.00 (C≡N), 124.84 (CH Ар), 125.88 (CH Ар), 127.56 (CH Ар), 129.04 (CH Ар),

130.34 (C Ар), 134.91 (C Ар), 145.38 ($\underline{C} = C - C \equiv N$), 153.21 (C=O). Найдено, %: C 75.68; H 7.71; N 12.19. $C_{22}H_{27}N_3O$. Вычислено, %: C 75.61; H 7.79; N 12.02.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)пиперидин-1-карбоксамид (7). Выход 2.0 г (79%), т. пл. 223-225°C, R_f 0.80 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1612 (C=C аром); 1647 (C=O); 2203 (CN); 3243 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.90 (м, 18H, 6×CH₂ циклогептан, CH₂(3,4,5 пиперидин), 2.88 (с, 2H, CH₂), 3.42-3.50 (м, 4H, CH₂(2,6) пиперидин), 7.10-7.35 (м, 4H, 4×CH Ар), 8.11 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.54 (2×CH₂ циклогептан), 24.20 (CH₂(4) пиперидин), 25.30 (CH₂(3,5) пиперидин), 29.81 (2×CH₂ циклогептан), 36.73 (2×CH₂ циклогептан), 38.12 (C циклогептан), 39.62 (CH₂), 44.94 (CH₂(2,6) пиперидин), 113.15 (C= \underline{C} -C≡N), 117.05 (C≡N), 124.52 (CH Ар), 125.92 (CH Ар), 127.60 (CH Ар), 129.02 (CH Ар), 130.40 (C Ар), 135.00 (C Ар), 145.77 ($\underline{C} = C - C \equiv N$), 154.31 (C=O). Найдено, %: C 75.88; H 8.28; N 11.65. $C_{23}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: C 76.00; H 8.04; N 11.56.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)морфолин-4-карбоксамид (8). Выход 2.0 г (78%), т. пл. >250°C, R_f 0.62 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1612 (C=C аром); 1640 (C=O); 2215 (CN); 3204 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.75 (м, 10H, 5×CH₂ циклогептан), 1.76-1.89 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.83 (с, 2H, CH₂), 3.46-3.52 (м, 4H, CH₂(3,5) морфолин), 3.62-3.68 (м, 4H, CH₂ (2,6) морфолин), 7.11-7.30 (м, 4H, 4×CH Ар), 8.30 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.53 (2×CH₂ циклогептан), 29.80 (2×CH₂ циклогептан), 36.70 (2×CH₂ циклогептан), 38.20 (C циклогептан), 39.54 (CH₂), 44.36 (CH₂(3,5) морфолин), 65.89 (CH₂(2,6) морфолин), 113.83 (C= \underline{C} -C≡N), 116.95 (C≡N), 124.46 (CH Ар), 126.00 (CH Ар), 127.68 (CH Ар), 129.17 (CH Ар), 130.23 (C Ар), 135.04 (C Ар), 145.37 ($\underline{C} = C - C \equiv N$), 154.68 (C=O). Найдено, %: C 72.47; H 7.33; N 11.64. $C_{22}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, % C 72.30; H 7.45; N 11.50.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)азепин-1-карбоксамид (9). Выход 2.0 г (81%), т. пл. 215-218 С, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C аром); 1650 (C=O); 2200 (CN); 3284 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.90 (м, 20H, 6×CH₂ циклогептан), CH₂(3,4,5,6) азепин), 2.83 (с, 2H, CH₂), 3.44-3.52 (м, 4H, CH₂(2,7) азепин), 7.10-7.29 (м, 4H, 4×CH Ар), 7.86 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 22.55 (2×CH₂ циклогептан), 26.40 (CH₂(4,5) азепин), 28.05 (CH₂(3,6) азепин), 29.82 (2×CH₂ циклогептан), 36.70 (2×CH₂ циклогептан), 38.14 (C циклогептан), 39.61 (CH₂), 46.40 (CH₂(2,7) азепин), 113.74 (C= \underline{C} -C≡N), 117.03 (C≡N), 124.60 (CH Ар), 125.87 (CH Ар), 127.56 (CH Ар), 128.97 (CH Ар), 130.55 (C Ар), 134.91 (C Ар), 145.77 ($\underline{C} = C - C \equiv N$), 154.19 (C=O).

Найдено, %: С 76.23; Н 8.38; N 11.42. $C_{24}H_{31}N_3O$. Вычислено, %: С 76.35; Н 8.28; N 11.13.

1-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевина(10). Выход 1.5 г (53%), т. пл. 227-229°C, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C аром); 1647 (C=O); 2198 (CN); 3150-3370 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.18 (с, 3Н, CH_3), 1.21 (с, 3Н, CH_3), 1.22-1.90 (м, 16Н, $6 \times CH_2$ циклогептан), $2 \times CH_2$ тетрагидропиран), 2.80 (с, 2Н, CH_2), 3.55-3.85 (м, 3Н, OCH_2 тетрагидропиран, NCH тетрагидропиран), 6.30 (д, 1Н, $J=7.5$, NH-тетрагидропиран), 7.09-7.28 (м, 4Н, $4 \times CH$ Ар), 7.89 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 21.81 (CH_3), 22.50 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 29.74 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 31.05 (CH_3), 32.96 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 36.67 (CH_2 тетрагидропиран), 37.90 (С циклогептан), 39.58 (CH_2 тетрагидропиран), 43.00 (NCH тетрагидропиран), 43.20 (CH_2), 59.55 (OCH_2 тетрагидропиран), 71.31 (С тетрагидропиран), 95.39 (C=C-C \equiv N), 117.12 (C \equiv N), 124.93 (CH Ар), 125.69 (CH Ар), 127.59 (CH Ар), 129.00 (CH Ар), 129.66 (С Ар), 134.95 (С Ар), 145.16 (C=C-C \equiv N), 153.37 (C=O). Найдено, %: С 73.83; Н 8.34; N 10.42. $C_{25}H_{33}N_3O_2$. Вычислено, %: С 73.68; Н 8.16; N 10.31.

3-Бензил-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион (11). Выход 1.9 г (86%), т. пл. 223-225°C, R_f 0.66 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1659(C=O); 1726 (C=O); 3150-3350 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.28-1.42 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 1.43-1.77 (м, 6Н, $3 \times CH_2$ циклогептан), 1.78-1.98 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 2.24-2.40 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 2.96 (с, 2Н, CH_2), 5.84 (с, 2Н, $\underline{CH_2}$ -Ph), 7.22-7.42 (м, 5Н, $5 \times CH$ Ар), 7.43-7.54 (м, 3Н, $3 \times CH$ Ар), 7.93-8.00 (м, 1Н, CH Ар), 8.50-13.05 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 24.23 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 26.37 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 32.91 ($2 \times CH_2$ циклогептан), 37.27 (С циклогептан), 39.88 (CH_2), 45.51 ($\underline{CH_2}$ -Ph), 109.71 (C=C-NH), 125.00 (CH Ар), 125.23 (CH Ар), 126.83 (CH Ар), 127.21 ($3 \times CH$ Ph), 127.84 (CH Ар), 127.99 ($2 \times CH$ Ph), 132.04 (С Ар), 134.05 (С Ар), 136.86 (С Ар), 147.16 (C=C-NH), 148.00 (N-C(O)-NH), 157.13 (N-C(O)-C). Найдено, %: С 77.88; Н 6.55; N 7.42. $C_{25}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.69; Н 6.78; N 7.25.

3-Фенэтил-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион (12). Выход 1.2 г (52%), т. пл. >250°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1665(C=O); 1720 (C=O); 3150-3350 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д., Гц: 1.28-1.42 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 1.44-1.80 (м, 6Н, $3 \times CH_2$ циклогептан), 1.80-1.97 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 2.24-2.40 (м, 2Н, CH_2 циклогептан), 2.93 (с, 2Н, CH_2), 3.04 (т, 2Н, $J=7.4$, CH_2 - $\underline{CH_2}$ -Ph), 4.73 (т, 2Н, $J=7.4$, $\underline{CH_2}$ - CH_2 -Ph), 7.10-7.28 (м, 3Н, $3 \times CH$ Ар), 7.29-7.52 (м, 5Н, $5 \times CH$ Ар), 7.84-7.90 (м, 1Н, CH Ар), 8.40-13.10 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4

– 1/3), δ , м.д.: 24.38 (2 \times CH₂ циклогептан), 26.77 (2 \times CH₂ циклогептан), 31.94 (C циклогептан), 33.11 (2 \times CH₂ циклогептан), 37.80 (CH₂-CH₂-Ph), 39.77 (CH₂), 44.45 (CH₂-CH₂-Ph), 109.48 (C=C-NH), 125.04 (CH Ar), 125.13 (CH Ar), 125.94 (CH Ar), 126.83 (CH Ar), 127.72 (2 \times CH Ph), 127.80 (CH Ph), 129.12 (2 \times CH Ph), 131.92 (C Ar), 136.74 (C Ar), 137.18 (C Ph), 146.69 (C=C-NH), 147.53 (N-C(O)-NH), 156.93 (N-C(O)-C). Найдено, %: C 77.82; H 7.18; N 7.16. C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05; N 6.99.

2-Замещенные 5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-оны (13-18) (общая методика). Смесь 3.32 г (0.01 моля) фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамата (4) и 0.01 моля гидразиды нагревают на бане Вуда при 205-210°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, промывают 70% этанолом и перекристаллизовывают из бутанола.

2-(Пиридин-4-ил)-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (13). Выход 1.4 г (50%), т. пл. > 250°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1597, 1611 (C=C аром); 1739 (C=O); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.48-1.82 (м, 8H, 4 \times CH₂ циклогептан), 1.83-2.00 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.48-2.64 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.99 (с, 2H, CH₂), 7.23-7.40 (м, 3H, 3 \times CH Ar), 7.93-7.99 (м, 1H, CH Ar), 8.07-8.13 (м, 2H, CH (3,5) пиридин), 8.67-8.73 (м, 2H, CH(2,6) пиридин), 12.06 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 23.70 (2 \times CH₂ циклогептан), 29.67 (2 \times CH₂ циклогептан), 36.55 (2 \times CH₂ циклогептан), 39.17 (C циклогептан), 40.62 (CH₂), 112.92 (C-C=C-NH), 120.56 (CH(3,5) пиридин), 123.79 (CH Ar), 126.25 (C Ar), 126.54 (CH Ar), 127.93 (CH Ar), 129.77 (CH Ar), 135.80 (C Ar), 137.10 (C Ar), 137.63 (C-C=C-NH), 144.29 (C-C=C-NH), 149.68 (CH(2,6) пиридин), 154.59 (N-C=N), 161.06 (C=O). Найдено, %: C 72.63; H 5.96; N 17.52. C₂₄H₂₃N₅O. Вычислено, %: C 72.52; H 5.83; N 17.64.

2-Фенил-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (14). Выход 1.2 г (43%), т. пл. >250°C, R_f 0.54 (сорбфил, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1595, 1609 (C=C аром); 1713 (C=O); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 1.48-1.83 (м, 8H, 4 \times CH₂ циклогептан), 1.85-2.01 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.56-2.69 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.99 (с, 2H, CH₂), 7.23-7.40 (м, 3H, 3 \times CH Ar), 7.41-7.55 (м, 3H, 3 \times CH Ar), 7.92-7.99 (м, 1H, CH Ar), 8.20-8.27 (м, 2H, 2 \times CH Ar), 11.91 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ , м.д.: 23.69 (2 \times CH₂ циклогептан), 29.68 (2 \times CH₂ циклогептан), 36.56 (2 \times CH₂ циклогептан), 39.14 (C циклогептан), 40.74 (CH₂), 112.95 (C-C=C-NH), 123.65 (CH Ar), 126.40 (C Ar), 126.46 (CH Ar), 126.73 (2 \times CH Ar), 127.84 (CH Ar), 127.92 (2 \times CH Ar), 129.36 (CH Ar), 129.51 (CH Ar), 130.09 (C Ar), 135.69 (C Ar), 137.00 (C-C=C-NH), 144.42

($\underline{C}-C=C-NH$), 154.20 (N-C=N), 162.89 (C=O). Найдено, %: С 75.61; Н 6.01; N 14.22. $C_{25}H_{24}N_4O$. Вычислено, %: С 75.73; Н 6.10; N 14.13.

2-(2-Гидроксифенил)-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (15). Выход 1.7 г (59 %), т. пл. >250°C, R_f 0.67 (сорбfil, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C аром); 1624 (C=N); 1718 (C=O); 3150-3200 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.52-1.94 (м, 10H, $5\times CH_2$ циклогептан), 2.46-2.58 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 3.01 (с, 2H, CH_2), 6.91-7.00 (м, 2H, $2\times CH$ Ар), 7.25-7.42 (м, 4H, $4\times CH$ Ар), 7.97-8.01 (м, 1H, CH Ар), 8.13-8.20 (м, 1H, CH Ар), 10.70 (уш.с, 1H, OH), 12.20 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 23.63 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.62 ($2\times CH_2$ циклогептан), 36.48 ($2\times CH_2$ циклогептан), 39.08 (C циклогептан), 40.58 (CH_2), 112.10 (C Ар), 113.00 (C- $\underline{C}=C-NH$), 116.61 (CH Ар), 118.76 (CH Ар), 123.97 (CH Ар), 126.12 (C Ар), 126.60 (CH Ар), 127.41 (CH Ар), 127.94 (CH Ар), 129.98 (CH Ар), 131.32 (CH Ар), 135.84 (C Ар), 138.46 (C-C= $\underline{C}-NH$), 143.90 ($\underline{C}-C=C-NH$), 152.90 (N-C=N), 157.05 (C Ар), 161.98 (C=O). Найдено, %: С 72.67; Н 6.03; N 13.52. $C_{23}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: С 72.80; Н 5.86; N 13.58.

2-Бензил-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (16). Выход 1.1 г (38 %), т. пл. 191-193°C, R_f 0.49 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596,1609 (C=C аром); 17624(C=O); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 1.40-1.90 (м, 10H, $5\times CH_2$ циклогептан), 2.46-2.62 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.94 (с, 2H, CH_2), 4.14 (с, 2H, $\underline{CH_2}-Ph$), 7.12-7.45 (м, 8H, $8\times CH$ Ар), 7.86-7.94 (м, 1H, CH Ар), 11.81 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 23.43 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.25 ($2\times CH_2$ циклогептан), 34.44 ($\underline{CH_2}-Ph$), 36.42 ($2\times CH_2$ циклогептан), 39.10 (C циклогептан), 40.49 (CH_2), 112.84 (C- $\underline{C}=C-NH$), 123.57 (CH Ар), 125.79 (CH Ар), 126.43 (CH Ар), 126.43 (C Ар), 127.65 ($2\times CH$ Ар), 127.80 (CH Ар), 128.49 ($2\times CH$ Ар), 129.42 (CH Ар), 135.59 (C Ар), 136.74 (C Ар), 137.05 (C-C= $\underline{C}-NH$), 144.31 ($\underline{C}-C=C-NH$), 153.95 (N-C=N), 164.88 (C=O). Найдено, %: С 76.19; Н 6.49; N 13.52. $C_{26}H_{26}N_4O$. Вычислено, %: С 76.07; Н 6.38; N 13.65.

2-((*p*-Толилокси)метил)-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (17). Выход 1.5 г (50%), т. пл. 200-202°C, R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1704 (C=O); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м. д.: 1.40-1.90 (м, 10H, $5\times CH_2$ циклогептан), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.48-2.62 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.95 (с, 2H, CH_2), 5.20 (с, 2H, OCH_2), 6.99-7.07 (м, 4H, $4\times CH$ Ар), 7.20-7.37 (м, 3H, $3\times CH$ Ар), 7.87-7.95 (м, 1H, CH Ар), 11.94 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 – 1/3), δ , м.д.: 19.99 (CH_3), 23.35 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.02 ($2\times CH_2$ циклогептан), 36.40 ($2\times CH_2$ циклогептан), 39.18 (C циклогептан), 40.23 (CH_2), 63.01 (OCH_2), 113.00 (C- $\underline{C}=C-NH$), 114.47 ($2\times CH$ Ар), 123.73 (CH Ар), 126.38 (C

Ar), 126.52 (CH Ar), 127.90 (CH Ar), 129.15 (2×CH Ar, C Ar), 129.63 (CH Ar), 135.67 (C Ar), 137.20 (C-C=C-NH), 144.34 (C-C=C-NH), 154.16 (N-C=N), 155.90 (C Ar), 161.92 (C=O). Найдено, %: C 73.80; H 6.28; N 12.55. C₂₇H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: C 73.61; H 6.41; N 12.72.

2-((3,4-Диметилфенокс)метил)-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (18). Выход 1.7 г (53%), т. пл. 198-199°C, R_f 0.70 (сорбфил, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1595, 1609 (C=C аром); 1716 (C=O); 3120-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 1.40-1.90 (м, 10H, 5×CH₂ циклогептан), 2.17 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.46-2.62 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.95 (с, 2H, CH₂), 5.18 (с, 2H, OCH₂), 6.70-6.88 (м, 2H, 2×CH Ar), 6.90-7.00 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.38 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.86-7.98 (м, 1H, CH Ar), 11.93 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 18.23 (CH₃), 19.42 (CH₃), 23.31 (2×CH₂ циклогептан), 28.95 (2×CH₂ циклогептан), 36.34 (2×CH₂ циклогептан), 39.13 (C циклогептан), 40.14 (CH₂), 62.89 (OCH₂), 111.60 (CH Ar), 112.96 (C-C=C-NH), 116.04 (CH Ar), 123.68 (CH Ar), 126.35 (C Ar), 126.47 (CH Ar), 127.83 (C Ar), 127.85 (CH Ar), 129.57 (2×CH Ar), 135.62 (C Ar), 136.39 (C Ar), 137.12 (C-C=C-NH), 144.29 (C-C=C-NH), 154.09 (N-C=N), 156.07 (C Ar), 161.97 (C=O). Найдено, %: C 73.81; H 6.79; N 12.17. C₂₈H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: C 73.98; H 6.65; N 12.33.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 15Т-1D149.

4'-ԱՄԻՆՈ-1'ԻՆՍՊԻՐՈՅԻՎԼՈՏԵՊՏԱՆ-1,2'-ՆԱՖԹԱԼԻՆ]-3'-ԿԱՐԲՈՆԻՏԻՐԼԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱՐՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ, Ժ. Ն. ԱՐՄԵՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԳՅԱՆ

Բենզիլմագնեզիում քլորիդի և 2-ցիկլոհեպտիլդենմալոնոնիտրիլի միացման արդյունքում սինթեզվել է 2-(1-բենզիլցիկլոհեպտիլ)մալոնոնիտրիլ, որը ծծմբական թթվի միջավայրում ցիկլավել է 4'-ամինո-1'ԻՆՍՊԻՐՈՅԻՎԼՈՏԵՊՏԱՆ-1,2'-ՆԱՖԹԱԼԻՆ]-3'-ԿԱՐԲՈՆԻՏԻՐԼԻ: Վերջինիս և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսամբ ստացվել է ֆենիլ-(3'-ցիանո-1'ԻՆՍՊԻՐՈՅԻՎԼՈՏԵՊՏԱՆ-1,2'-ՆԱՖԹԱԼԻՆ]-4'-ԻՐ)ԿԱՐԲԱՄԱՏ: Կարբամատի հիման վրա սինթեզվել են երկ- և եռտեղակալված միզանյութեր, 3-տեղակալված 1H-սպիրո[բենզո[h][1,2,4]տրիազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-2,4(3H,6H)-դիոններ ու 2-տեղակալված 5H-սպիրո[բենզո[h][1,2,4]տրիազոլին-1,5-с]-խինազոլին-4,1'-ցիկլոհեպտան]-11(10H)-ոններ: Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դրանք օժտված են հակաուռուցքային և հակաբակտերիալ հատկություններով:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 4'-AMINO-1'H- SPIRO[CYCLOHEPTANE-1,2'-NAPHTHALENE]-3'-CARBONITRILE

A. I. MARKOSYAN, K. K. HAYRAPETYAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN,
F. H. ARSENYAN, J. A. AVAKIMYAN and R. E. MURADYAN

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 interaction of 2-cycloheptylidene malononitrile (**1**) with benzylmagnesium chloride led to the formation of 2-(1-benzylcycloheptyl)malonodinitrile (**2**). Conditions were developed for the intramolecular cyclization of dinitrile **2** in the target 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carbonitrile (**3**). As a result of the reaction of aminonitrile **3** with phenylchloroformate in the environment of absolute benzene, phenyl(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-4'-yl)carbamate (**4**) was obtained, which, condensed with secondary amines (diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, azepine), is converted into 1,3,3-trisubstituted urea **5-9**. In the same conditions, 2,2-dimethyl-4-tetrahydropyranamine forms 1,3-disubstituted urea – 1-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-4'-yl)-3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)urea (**10**).

When benzylamine and phenethylamine are used, a mixture of the corresponding urea and dioxoquinazolines **11** and **12** is formed. The processing of these mixtures with alkali leads to the compounds **11** and **12** in a pure form. Synthesis of 2-substituted 5H-spiro[benzo[h][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-4,1'-cycloheptane]-11(10H)-ones (**13-18**) was carried out by the interaction of carbamate **4** with hydrazides of aromatic and heteroaromatic carboxylic acids in the absence of a solvent at 205-210°C.

The antitumor activity of the compounds was studied based on the model of a transplanted tumor of mice – Sarcoma 180. The therapeutic effect was assessed by the percentage of the inhibition of the tumor growth in relation to the control. It was found that most compounds do not have a reliable antitumor effect. Only some compounds (**5,7,13,17,18**) in doses of 160-175 mg/kg show weak or moderate therapeutic effect, suppressing the growth of Sarcoma 180 by 32-46% ($P < 0.05$).

The antibacterial activity of synthesized compounds was studied by the method of "diffusion in agar" with a microbial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of environment. As test objects, gram-positive staphylococci (Staph. Aureus 209p, 1) and gram-negative rods (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) are used. 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). It has been found that compounds **5-9** and **13** inhibit the growth of then individual microorganisms in 15-20 mm diameter zone.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Maurya H.K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K K., Neg A.S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, Issue 21, 1, p. 5844.
- [2] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. // J. Org. Chem., 2016, v. 81 (13), p. 5574.

- [3] *Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S.* // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.1623.
- [4] *Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharski A.F.* // *Org. Lett.*, 2016, v. 18 (12), p. 2872.
- [5] *Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B.* *Res. Chem. Intermed.*, 2016, v. 42, Issue 4, p. 3863.
- [6] *Reddy R.S., Prasad P.K., Ahuja B.B., Sudalai A.* // *J. Org. Chem.*, 2013, v. 78 (10), p. 5045.
- [7] *Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N.* // *ARKIVOC*, 2016, (iv), p. 204.
- [8] *Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N.* // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, v. 18, p. 5037.
- [9] *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.
- [10] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б. Т.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т.44, №3, с. 3.
- [11] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Варданян Н.А., Авакимян Д.Л., Степанян Г.М.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т.64, №3, с. 394.
- [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., Mkrтчyan 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., Hayrapetyan 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] *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, с. 368.
- [19] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. /под ред. А.Н.Миронова, М., Медицина, 2012.*

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ N-, S-АЛКИЛИРОВАНИЕ 4-АЛЛИЛ-3-[2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛ)ХИНОЛИН-4-ИЛ]-4,5-ДИГИДРО-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОНОВ ЗАМЕЩЕННЫМИ БЕНЗИЛХЛОРИДАМИ. СИНТЕЗ, ДОКИНГ АНАЛИЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

М. А. ИРАДЯН¹, Н. С. ИРАДЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН², Г. А. ПАНОСЯН¹,
Р. А. ТАМАЗЯН¹, А. Г. АЙВАЗЯН¹, Г. Ш. ОГАНЕСЯН¹,
Р. АЛВЕС ДЕ СУСА³ и В. А. САКАНЯН⁴

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

³ Университет Париж Декартес

UMR 8601, Париж, Франция

⁴ Университет Нанта

Нант, Франция

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

Поступило 18 V 2018

Установлено, что 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной таутомерной форме, в то время как с другими бензилхлоридами – в тиольной форме с образованием S-замещенных производных 1,2,4-триазолов. Методом рентгеноструктурного анализа доказано, что 3-меркапто-1,2,4-триазолы в кристаллической форме существуют в тионной таутомерной форме. Проведен докинг анализ с использованием программного пакета AutoDock Vina и исследована цитотоксическая активность 4-гидрокси-3-нитробензильных производных на клеточных линиях рака молочной железы MDA MB468 и немелкоклеточного рака легкого A549.

Рис. 3, табл. 2, библиографических ссылок 12.

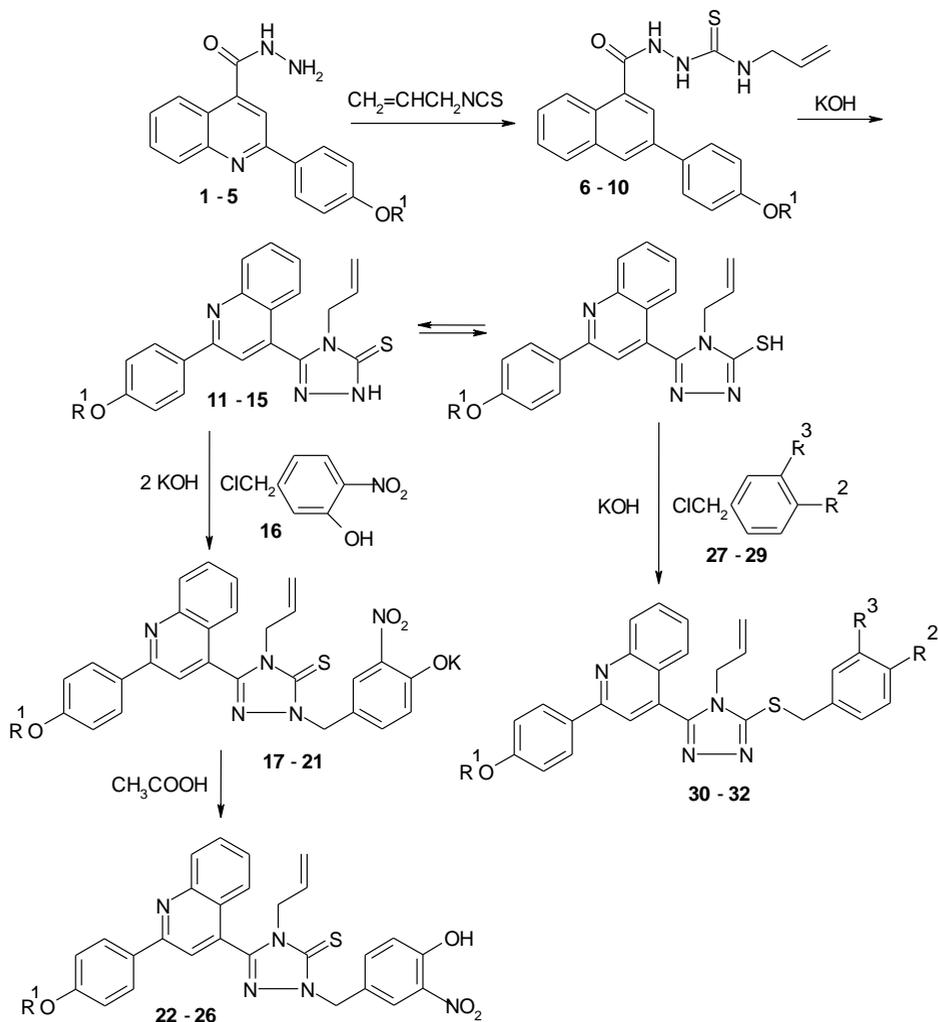
Ранее нами было показано, что 3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом в присутствии гидроксида калия в тионной

таутомерной форме, приводя к N-замещенным триазолам, в то время как с другими бензилхлоридами – в тиольной форме, с образованием S-замещенных производных 1,2,4-триазолов [1]. Такое anomальное протекание N-замещения наблюдается в реакциях 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида с 1,2,4-триазол-3-тиолами, содержащими в положении 4 аминогруппу, аллильный, фенильный, бензильный, а в положении 5 – арильный или феноксиметильный заместители, что доказано методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и ЯМР ^1H [2]. В тех же условиях с другими бензилхлоридами, а также с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты получают S-производные 1,2,4-триазолов [3,4].

В продолжение этих исследований в представленной работе показано, что 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-тионы (соединения **11-15**) реагируют с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом (**16**) в присутствии гидроксида калия также в тионной таутомерной форме с образованием N¹-(4-гидрокси-3-нитробензил)замещенных триазол-5-тионов (**17- 21**). Меркаптотриазолы **11** и **12** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) взаимодействуют с бензил-(**27**), 4-метокси-3-нитробензил-(**28**) и 4-метокси-3-бромбензилхлоридом (**29**) в присутствии эквивалентного количества гидроксида калия в тиольной форме с образованием соответствующих S-замещенных триазолов (соединения **30-32**).

Исходные гидразиды 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (**1-5**) [5] вовлечены в реакции с аллилизотиоцианатом и полученные N⁴-аллилтиосемикарбазиды **6-10** циклизованы гидроксидом калия в соответствующие тионы **11-15**. Взаимодействие тионов **11-15** с 4-гидрокси-3-нитробензилхлоридом (**16**) проведено в присутствии едкого кали, взятого в двухкратном избытке. Из калиевых солей **17-21** действием уксусной кислоты получены основания **22-26**.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **17-26** сигнал от NCH_2 -арил проявляется при 5.27-5.33 м.д., что характерно для N-замещенных производных 1,2,4-триазол-5-тионов. В то же время сигналы SCH_2 -группы (соединения **30-32**) проявляются при 4.45-4.55 м.д. Известно, что химические сдвиги сигнала NCH_2 -группы находятся на 1м.д. в более слабом магнитном поле, чем сигнал от группы SCH_2 . Сигналы $\text{C}=\text{S}$ -группы в ИК-спектрах аллилтиосемикарбазидов **6-10** фиксируются в области 1195-1200, для соединений **11-15** – при 1205-1211, для **17-21, 22-26** – при 1216-1221 и 1235-1238 см^{-1} , соответственно, что близко к данным для $\text{C}=\text{S}$ групп, приведенным в работах [1,6]; в соединениях **11-15** сигналы в области 3067-3094 см^{-1} относятся к NH -группе триазольного кольца. Ниже приведена общая схема синтеза соединений.



$\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (**1,6,11,17,22**), C_2H_5 (**2,7,12,18,23**), C_3H_7 (**3,8,13,19,24**), C_4H_9 (**4,9,14,20,25**), C_5H_{11} (**5,10,15,21,26**). $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**30**), $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$ (**31**), $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{Br}$ (**32**).

Строение 4-аллил-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**12**, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) изучено методом рентгеноструктурного анализа. Исследование показало, что в монокристаллах соединения **12** осциллирующий атом водорода SH-группы локализован у атома азота кольца триазола и, следовательно, в кристаллической форме соединения **12** существует в тионной таутомерной форме (рис. 1). Все циклические фрагменты плоские, максимальное отклонение атомов от соответствующих плоскостей не превышает 0.0138 (3) Å в триазольном, 0.0074 (4) Å в бензольном кольце и 0.0076 (4) Å в хинолине. Расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [7,8].

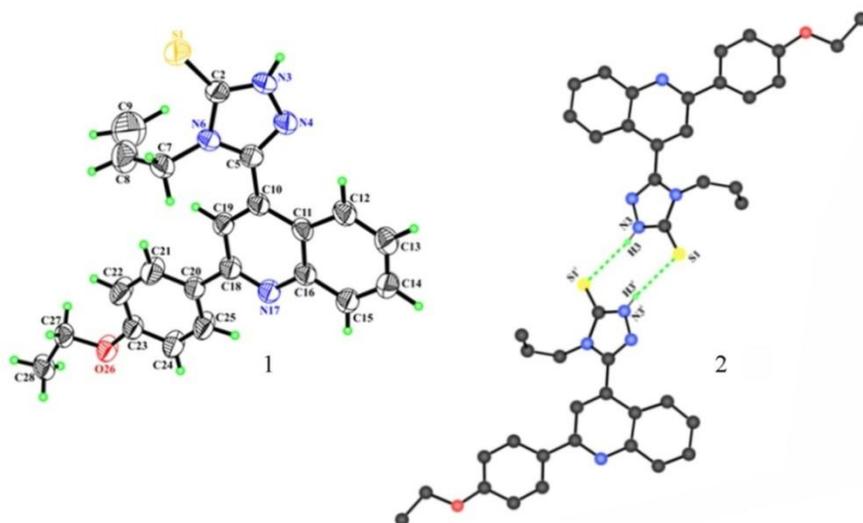


Рис. 1 и 2. Структура молекулы соединения **12** с произвольной нумерацией атомов и димера молекулы **12** (рис. 2). Межмолекулярные водородные связи показаны пунктирами.

Анализ пространственной упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы связываются в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей $N3-H3 \cdots S1^i$ и $S1 \cdots H3^i-N3^i$, длина донорно-акцепторной связи 3.284(3) Å (рис. 2).

Проведен докинг анализ соединений **22-26**, результаты которого указывают на достаточно высокую аффинность молекул к внеклеточному домену рецептора эпителиального фактора роста EGFR 1IVO (eEGFR) [9] и к каталитическому домену EGFR 3W32 (сEGFR) [10]. Энергии взаимодействия исследуемых соединений с рецептором примерно того же порядка, что и у противоопухолевых препаратов нератиниба, линситиниба и зарнестры. Все три контрольные соединения в молекуле содержат хинолин, являются блокаторами онкогенных рецепторов тирозинкиназы и обладают высокой энергией взаимодействия с рецептором.

Результаты докинг анализа указывают на потенциальную возможность проявления биологической активности у соединений **22-26** в процессах, в частности, с участием онкогенного рецептора EGFR.

Изучена цитотоксичность соединений на двух линиях опухолей, известных своей метастатической агрессивностью: на «тройном отрицательном» (triple negative) раке молочной железы MDA MB468 и на немелкоклеточном раке легких [non-small-cell-lung-cancer (NSCLC)] A549. Культуры MDA MB468 и A549, растущие в среде DMEM и RPMI-1640, соответственно, в количестве 20.000 клеток, переносились в лунки 96-ти луночных планшет для титрования, и после инкубации с серийно разведенными концентрациями соединений в течение 72 ч при 37°C определялась жизнеспособность клеток колориметрическим методом

[11]. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) соединений определяли путем измерения интенсивности цвета при 570 нм на основе превращения тетразолиевого красителя в синий формазан. Для каждой концентрации тестируемого соединения было выполнено восемь повторов.

Анализ соединений свидетельствует о довольно низкой цитотоксичности к изученным опухолевым линиям. Если пентилоксипроизводное **26** проявляет умеренную токсичность, IC₅₀ на уровне 30.4 мМ и 16.3 мМ в клетках MDA MB468 и A549, соответственно, то этот показатель для этоксипроизводного **23** равен 55.5 мМ и 27.6 мМ в этих же клеточных линиях.

Низкая цитотоксичность новых соединений указывает на активацию защитных механизмов к химической инвазии в клетках [12]. Следовательно, можно предположить, что связывание соединений серии **22-26** с белковыми мишенями вызывает аутофагию, ведущую к последующей деградации и в конечном итоге к гибели раковых клеток.

Обсуждение результатов докинг анализа

Использованные в работе PDB файлы димера внеклеточного домена рецептора эпителиального фактора роста – EGFR (1IVO) [8] и каталитического домена EGFR (3W32) [9] были взяты из RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home>). Файл 1IVO был получен в результате PCA с разрешением 3.30 Å, а 3W32 – в результате PCA с разрешением 1.80 Å.

Анализ контрольных препаратов нератиниба, зарнестры, линситиниба и соединений **22-26** осуществлялся с применением программного пакета ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfreechembio3d-ultra-12.0>). Минимизация свободных энергий указанных соединений проводилась программой MM2 программного пакета Chem Bio Draw Ultra 12.0. In silico моделирование взаимодействия указанных лигандов соответствующими макромолекулами осуществлялось с использованием программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>). Профили взаимодействий были 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 **22-26** с доменом eEGFR (1IVO) и субъединицей cEGFR (3W32). Данные представлены в табл. 1, из которой следует, что энергии взаимодействия соединений **22-26** с cEGFR на 1-2 порядка выше, чем энергии взаимодействия с димером внеклеточного домена рецептора

1IVO (eEGFR), и примерно того же порядка с энергиями взаимодействия контрольных препаратов.

Таблица 1

Взаимодействие контрольных препаратов и соединений 22-26 с рецептором eEGFR 1IVO и субъединицей eEGFR 3W32

Ligand	Hum 1IVO-eEGFRd		Human 3W32	
	G_o , <i>kcal/mol</i>	K_D , μM	G_o , <i>kcal/mol</i>	K_D , μM
Neratinib (HKI-272)	-8.5	0.588	-10.3	0.0282
Zarnestra(R-115777)	-9.4	0.129	-11.1	0.0073
Linsitinib (OSI-906)	-9.3	0.152	-11.1	0.0073
22	-9.0	0.253	-9.8	0.0655
23	-8.9	0.299	-11.5	0.0037
24	-8.8	0.354	-11.6	0.0031
25	-8.5	0.588	-11.5	0.0037
26	-9.3	0.152	-11.3	0.0052

Пространственная форма взаимодействия нератиниба и соединения **26** с димером eEGFR – 1IVO и внутриклеточным каталитическим доменом EGFR – 3W32 представлена на рис. 3.

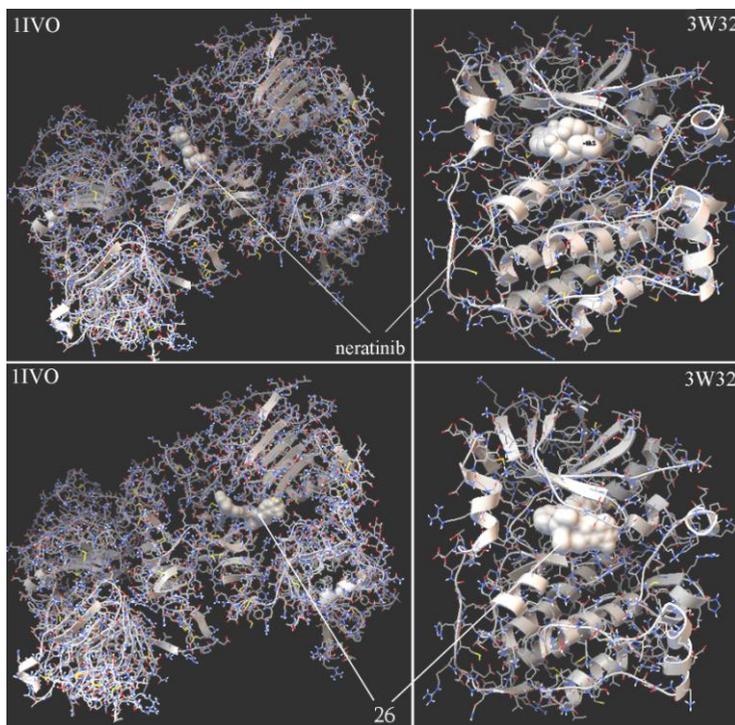


Рис. 3. Пространственная форма взаимодействия нератиниба и соединения **26** с рецепторами 1IVO и 3W32.

Полученные результаты показывают, что если с 3W32 оба соединения взаимодействуют в одном и том же участке рецептора, то с 1IVO участки взаимодействия разные. Следовательно, если на каталитический домен рецептора оба соединения будут иметь похожее ингибирующее действие, то характер взаимодействия с внеклеточным доменом рецептора у соединений отличается. Нератиниб будет способствовать димеризации рецептора и усиливать пролиферативные функции клетки, а соединение **26**, скорее всего, будет иметь обратное действие, которое будет выражаться в усилении его противоопухолевых свойств.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "Nexus" (USA) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian "Mercury-300 VX" в DMSO-d_6 / CCl_4 , 1:3, внутренний эталон – TMS. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Boetius" в $^\circ\text{C}$. ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" для соединений **6-10** в системе хлороформ – метанол, 10:0.5; **11-15** – этилацетат – бензол, 1:3; **22-26** – в бензоле; **30-32** – бензол – этилацетат, 1:1. Проявление – УФ светом.

Рентгеноструктурный анализ

Параметры триклинной элементарной ячейки определены на автодифрактометре "CAD-4" фирмы Enraf-Nonius при комнатной температуре и уточнены по 24 рефлексам с $11.9 < \theta < 13.9$. Структура расшифрована прямыми методами, координаты атомов водорода определены из разностных синтезов Фурье. Учет поглощения проведен по методу псисканов ($T_{\min} = 0.55116$, $T_{\max} = 0.66196$, $\mu_{(\text{MoK}\alpha)} = 0.185 \text{ мм}^{-1}$). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL. Основные данные приведены в табл. 2.

Общая методика синтеза N^4 -аллилтиосемикарбазидов 2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-карбоновых кислот (6-10). Смесь 0.3 г (0.003 моля) аллил-изотиоцианата, 0.003 моля гидразида (**1-5**) [5] и 20 мл метанола кипятят 3-4 ч и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают и промывают на фильтре эфиром.

**Основные кристаллографические
характеристики и экспериментальные данные**

Кристаллографические характеристики	
Соединение	2
Брутто-формула	$C_{22}H_{20}N_4OS$
Молекулярный вес	388.48
Сингония	триклинная
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.0676(16), 8.3517(17), 15.357(3)
α, β, γ [град.]	90.19(3), 95.80(3), 107.72(3)
V [Å ³]	980.0(4)
Z	2
Плотность(выч.) [$г/см^3$]	1.316
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm^{-1}]	0.185
F(000)	408
Размер кристалла [мм]	0.24×0.20×0.12
Экспериментальные данные	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	1.3; 27.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 10; -10 \leq k \leq 10; -19 \leq l \leq 19$
Число измеренных отражений	4602
Число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 (I)]	2098
Расчетные данные	
Nref, Npar	4290, 334
R, wR2, S	0.0602, 0.1557, 0.89

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-метоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (6). Выход 90%, т. пл. 193-194°C (из этанола). R_f 0.52. ИК-спектр, $\nu, см^{-1}$: 3305, 3160 (NH), 1673 (C=O), 1650, 985, 920 (CH=CH₂), 1596, 1503, 840, 753 (CH=CH, ароматика), 1195 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.90 (с, 3H, OCH₃), 4.20–4.25 (м, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁=17.1, J₂=10.2, J₃=5.4, CH₂CH=CH₂), 7.03–7.08 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.72 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 8.16 (ш.с, 1H, NHCH₂), 8.26–8.31 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.53 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 14.12; S 8.10. C₂₁H₂₀N₄O₂S. Вычислено, %: N 14.28; S 8.17.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-этоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (7). Выход 88%, т. пл. 205-206°C (из этанола). R_f 0.55. ИК-спектр, ν ,

cm^{-1} : 3321, 3154 (NH), 1672 (C=O), 1650, 990, 920 (CH=CH₂), 1598, 1503, 839, 755 (CH=CH, ароматика), 1199 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.46 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.14 (к, 2H, J= 7.0, OCH₂), 4.23 (тт, 2H, J₁=5.5, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁= 17.3, J₂= 10.3, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 7.00–7.06 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃= 1.2, C₆H₄), 7.72 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 8.16 (уш.т, 1H, J=5.5, NHCH₂), 8.25–8.31 (м, 2H C₆H₄OC₂H₅), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.70; S 8.03. C₂₂H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 13.78; S 7.89.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (8). Выход 87%, т. пл. 187-188°C (из этанола). R_f 0.59. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3405, 3200, 3157 (NH), 1681 (C=O), 1650, 980, 920 (CH=CH₂), 1590, 1519, 830, 771 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц : 1.10 (т, 3H, J=7.4, CH₂CH₃), 1.79–1.91 (м, 2H, CH₂CH₃), 4.03 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.22 (ддт, 2H, J₁=5.8, J₂=5.2, J₃=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁= 10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁= 17.0, J₂=10.3, J₃=5.2, CH₂CH=CH₂), 7.00–7.07 (м, 2H, C₆H₄OC₃H₇), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.9, J₃= 1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.6, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 8.05 (дд, 1H, J₁= 8.6, J₂=1.2, C₆H₄), 8.17 (уш.т, 1H, J=5.8, NHCH₂), 8.26–8.30 (м, 2H, C₆H₄OC₃H₇), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=1.2, C₆H₄), 9.40 (уш.с, 1H, NH), 10.53 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.21; S 7.53. C₂₃H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: N 13.32; S 7.62

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (9). Выход 81%, т. пл. 173-174°C (из этанола). R_f 0.59. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3378, 3280, 3169 (NH), 1678 (C=O), 1650, 970, 919 (CH=CH₂), 1591, 1506, 831, 760 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.03 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.49–1.61 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.76–1.86 (м, 2H, CH₂), 4.06 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.23 (тт, 2H, J₁=5.5, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.93 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.3, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 6.98–7.05 (м, 2H, C₆H₄OC₄H₉), 7.53 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂= 7.0, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05, (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 8.15 (уш.т, 1H, J=5.5, NHCH₂), 8.25– 8.30 (м, 2H, C₆H₄OC₄H₉), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.37 (уш.д, 1H, J=8.3, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 12.62; S 7.25. C₂₄H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: N 12.89; S 7.38.

N⁴-Аллилтиосемикарбазид 2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты (10). Выход 84%, т. пл. 177-178°C (из этанола). R_f 0.63. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 3360, 3250, 3152 (NH), 1651(C=O), 1650, 975, 918 (CH=CH₂), 1593, 1506, 841, 754 (CH=CH, ароматика), 1200 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.,

Гц: 0.98 (т, 3H, J=7.1, CH₃), 1.37–1.56 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.77–1.88 (м, 2H, OCH₂CH₂), 4.05 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.23 (тт, 2H, J₁=5.5, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.11 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.24 (дк, 1H, J₁=17.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.94 (ддт, 1H, J₁=17.3, J₂=10.3, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 6.98–7.05 (м, 2H, C₆H₄OC₅H₁₁), 7.53 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.9, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71 (ддд, 1H, J₁=8.5, J₂=6.9, J₃=1.4, C₆H₄), 8.05 (уш.д, 1H, J=8.5, C₆H₄), 8.15 (уш.т, 1H, J=5.5, NHCH₂), 8.25–8.30 (м, 2H, C₆H₄OC₅H₁₁), 8.32 (с, 1H, =CH, руг.), 8.38 (уш.д, 1H, J=8.4, C₆H₄), 9.40 (с, 1H, NH), 10.52 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 12.33; S 7.04. C₂₅H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: N 12.49; S 7.15

Общая методика синтеза 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (11-15). Смесь 0.01 моля N⁴-аллилатио-семикарбазида **6-10**, 0.84 г (0.015 моля) едкого кали и 35 мл воды кипятят 2-3 ч. Раствор отфильтровывают и подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

4-Аллил-3-[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (11). Выход 83%, т. пл. 171-172°C. R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3094 (NH), 1602, 995, 910 (CH=CH₂), 1580, 1497, 830, 760 (CH=CH, ароматика), 1211 (C=S), 1266, 1030 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *Гц*: 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.60 (дт, 2H, J₁=5.4, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.80 (дк, 1H, J₁=17.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.00 (дк, 1H, J₁=10.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.76 (ддт, 1H, J₁=17.0, J₂=10.2, J₃=5.4, CH₂CH=CH₂), 6.99–7.05 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 7.50–7.57 (м, 1H, C₆H₄), 7.73–7.82 (м, 2H, C₆H₄), 8.12 (д, 1H, J=8.7, C₆H₄), 8.20 (с, 1H, =CH, руг.), 8.21–8.27 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 14.12 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 15.07; S 8.44. C₂₁H₁₈N₄OS. Вычислено, %: N 14.96; S 8.56.

4-Аллил-3-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (12). Выход 79%, т. пл. 180-181°C. R_f 0.66. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3081 (NH), 1604, 990, 920 (CH=CH₂), 1582, 1505, 840, 765 (CH=CH, ароматика), 1271, 1035 (C-O-C), 1206 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *Гц*: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 4.13 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.60 (дт, 2H, J₁=5.6, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.80 (дк, 1H, J₁=17.2, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.00 (дк, 1H, J₁=10.3, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 5.75 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.3, J₃=5.6, CH₂CH=CH₂), 6.97–7.03 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.50–7.56 (м, 1H, C₆H₄), 7.73–7.83 (м, 2H, C₆H₄), 8.11 (дд, 1H, J₁=8.4, J₂=0.9, C₆H₄), 8.19 (с, 1H, =CH, руг.), 8.21–8.25 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 14.36 (ш, 1H, NH). Найдено, %: N 14.21; S 7.98. C₂₂H₂₀N₄OS. Вычислено, %: N 14.42; S 8.25.

4-Аллил-3-[2-(4-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (13). Выход 76%, т. пл. 165-166°C. R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3067 (NH), 1604, 995, 925 (CH=CH₂), 1580, 1507, 835, 770 (CH=CH, ароматика), 1263, 1070 (C-O-C), 1205 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *Гц*: 1.08 (т, 3H, J=7.4, CH₃), 1.78–1.90 (м, 2H, CH₂CH₃), 4.02 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.60 (уш.д, 2H, J=5.5, CH₂CHCH₂), 4.80 (уш.д, 1H, J=17.2,

$\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д, 1H, $J=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.97–7.03 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.53 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.1$, C_6H_4), 7.73–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (уш.д, 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.19 (с, 1H, =CH, руг.), 8.20–8.25 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 14.14 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 14.11; S 7.69. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.92; S 7.97.

4-Аллил-3-[2-(4-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (14). Выход 83%, т. пл. 185–186°C. R_f 0.74. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3084 (NH), 1605, 995, 925 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1582, 1506, 855, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1252, 1040 (C–O–C), 1208 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.47–1.60 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.74–1.85 (м, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.59 (уш.д, 2H, $J=5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (уш.д, 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д, 1H, $J=10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.96–7.03 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.53 (уш.т, 1H, $J=7.5$, C_6H_4), 7.72–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.11 (уш.д, 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.16–8.22 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.23 (с, 1H, =CH, руг.), 14.13 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.60; S 7.55. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.45; S 7.70.

4-Аллил-3-[2-(4-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (15). Выход 85%, т. пл. 159–160°C. R_f 0.78. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3084 (NH), 1605, 990, 930 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1580, 1507, 835, 768 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1258, 1025 (C–O–C) 1207 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.36–1.55 (м, 4H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.77–1.87 (м, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4.04 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.60 (дт, 2H, $J_1=5.5$, $J_2=1.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.53 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.75 (дд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=1.4$, C_6H_4), 7.78 (м, 1H, C_6H_4), 8.12 (дд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=1.2$, C_6H_4), 8.19 (с, 1H, =CH, руг.), 8.20–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 14.13 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 13.21; S 7.60. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 13.01; S 7.45.

Общая методика синтеза калиевых солей 4-{4-аллил-3-[2-(4'-алксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолятов (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 раствора добавляют 0.37 г (0.002 моля) 4-гидрокси-3-нитробензилхлорида (**16**), растворенного в 5 мл абсолютного этанола, и оставляют на ночь. Кипятят 4 ч, большую часть этанола отгоняют и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (17). Выход 79%, т.пл.

244-245°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1619 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1601, 1502, 832, 775 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1538, 1330 (NO_2), 1236, 1030 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1216 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.88 (с, 3H, OCH_3), 4.65 (дт, 2H, $J_1=5.5$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 6.61 (д, 1H, $J=8.9$, C_6H_3), 6.98–7.04 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.33 (дд, 1H, $J_1=8.9$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.2$, C_6H_4), 7.74–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.95 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.11 (уш.д., 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.22–8.27 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 12.39; S 5.74. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.42; S 5.69.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (18). Выход 75%, т.пл. 205-207°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1621 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1511, 837, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1540, 1330 (NO_2), 1249, 1044 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1220 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.44 (т, 3H, $J=7.0$, CH_3), 4.13 (к, 2H, $J=7.0$, OCH_2), 4.66 (уш.д., 2H, $J=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.79 (уш.д., 1H, $J=17.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99 (уш.д., 1H, $J=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.75 (ддт, 1H, $J_1=17.3$, $J_2=10.3$, $J_3=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.42 (д, 1H, $J=9.0$, C_6H_3), 6.97–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 7.19 (дд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.51–7.58 (м, 1H, C_6H_4), 7.74–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.89 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$), 8.30 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.92; S 5.60. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 12.12; S 5.55.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (19). Выход 71%, т.пл. 202-203°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1617 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1603, 1510, 832, 770 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1550, 1331 (NO_2), 1241, 1045 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, $J=7.4$, CH_3), 1.77–1.90 (м, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (т, 2H, $J=6.5$, OCH_2), 4.66 (дт, 2H, $J_1=5.4$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.81 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.4$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.42 (д, 1H, $J=2.6$, C_6H_3), 6.96–7.02 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 7.20 (дд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=2.6$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=9.0$, $J_2=7.5$, $J_3=1.0$, C_6H_4), 7.73–7.77 (м, 1H, C_6H_4), 7.80 (дд, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 7.91 (д, 1H, $J=2.6$, C_6H_3), 8.10 (д, 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_3\text{H}_7$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.70; S 5.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.84; S 5.42.

Калий 4-{4-аллил-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил}-2-нитрофенолят (20). Выход 73%, т.пл. 214-216°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1616 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1603, 1502, 830, 773 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1537, 1330 (NO_2), 1243, 1034 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, $J=7.3$, CH_3), 1.47–1.60 (м, 2H, CH_2CH_3),

1.75–1.85 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.05 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.65 (уш.д., 2H, $J=5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (уш.д., 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (уш.д., 1H, $J=10.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.27 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.43 (д, 1H, $J=8.9$, C_6H_3), 6.96–7.01 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 7.20 (дд, 1H, $J_1=8.9$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=7.00$, $J_3=1.1$, C_6H_4), 7.73–7.83 (м, 2H, C_6H_4), 7.90 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J=8.4$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$), 8.28 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.49; S 5.46. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.56; S 5.29.

Калий 4-[4-аллил-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-илметил]-2-нитрофенолят (21). Выход 70%, т.пл. 206–208°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1619 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1501, 829, 773 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1538, 1329 (NO_2), 1241, 1027 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1221 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 0.97 (т, 3H, $J=7.1$, CH_3), 1.36–1.54 (м, 4H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.76–1.86 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.04 (т, 2H, $J=6.4$, OCH_2), 4.65 (уш.д., 2H, $J=5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.80 (дк, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.00 (дк, 1H, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.30 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.76 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.53 (д, 1H, $J=8.9$, C_6H_3), 6.96–7.01 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 7.27 (дд, 1H, $J_1=8.9$, $J_2=2.5$, C_6H_3), 7.54 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.1$, C_6H_4), 7.73–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 7.92 (д, 1H, $J=2.5$, C_6H_3), 8.10 (уш.д., 1H, $J=8.3$, C_6H_4), 8.21–8.26 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$), 8.27 (с, 1H, $=\text{CH}$, руг.). Найдено, %: N 11.48; S 5.02. $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{KN}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 11.30; S 5.17.

Общая методика синтеза 4-аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов (22–26). Растворяют калиевую соль **17–21** в диметилсульфоксиде, подкисляют уксусной кислотой до кислой реакции (при этом раствор обесцвечивается). Затем добавляют воду, осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из этанола.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (22). Выход 90%, т. пл. 169–171°C. R_f 0.51. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3257 (OH), 1631, 984, 921 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1604, 1576, 1500, 830, 754 ($\text{CH}=\text{CH}$, ароматика), 1600 ($\text{C}=\text{N}$, в триазоле), 1358, 1338 (NO_2), 1252, 1028 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1236 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.65 (уш.д., 2H, $J=5.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$), 4.83 (уш.д., 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.02 (уш.д., 1H, $J=10.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.51 (с, 2H, NCH_2Ar), 5.77 (ддт, 1H, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 7.00–7.05 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.16 (д, 1H, $J=8.6$, C_6H_3), 7.56 (ддд, 1H, $J_1=8.3$, $J_2=7.1$, $J_3=1.1$, C_6H_4), 7.72 (дд, 1H, $J_1=8.6$, $J_2=2.2$, C_6H_3), 7.76–7.82 (м, 2H, C_6H_4), 8.12 (д, 1H, $J=2.2$, C_6H_3), 8.19 (дд, 1H, $J_1=8.6$, $J_2=1.1$, C_6H_4), 8.22–8.27 (м, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.26 (с, 1H, $=\text{CH}$ руг.), 10.73 (ш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 13.37; S 5.98. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 13.32; S 6.10.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (23). Выход 89%, т. пл. 175-176°C. R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3233 (ОН), 1632, 990, 928 (СН=СН₂), 1615 (С=N, в триазоле), 1603, 1585, 1499, 840, 764 (СН=СН, ароматика), 1542, 1345 (NO₂), 1246, 1043 (С-О-С), 1235 (С=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, СН₃), 4.12 (к, 2H, J=7.0, ОСН₂), 4.64 (уш.д, 2H, J=5.5, СН₂СН=СН₂), 4.81 (уш.д, 1H, J=17.2, СН₂СН=СН₂), 5.02 (уш.д, 1H, J=10.4, СН₂СН=СН₂), 5.50 (с, 2H, NСН₂Ar), 5.76 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.5, СН₂СН=СН₂), 6.96–7.02 (м, 2H, С₆H₄ОС₂H₅), 7.15 (д, 1H, J=8.6, С₆H₃), 7.53 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃=1.2, С₆H₄), 7.72 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=2.2, С₆H₃), 7.74–7.80 (м, 2H, С₆H₄), 8.09–8.13 (м, 1H, С₆H₃), 8.18–8.23 (м, 2H, С₆H₄ОС₂H₅), 8.19 (дд, 1H, J₁=8.6, J₂=1.1, С₆H₄), 8.24 (с, 1H, =СН, руг.), 10.73 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 13.18; S 5.98. С₂₉H₂₅N₅O₄S. Вычислено, % : N 12.98; S 5.94.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пропоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (24). Выход 91%, т. пл. 140-141°C. R_f 0.50. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3269 (ОН), 1629, 985, 926 (СН=СН₂), 1603, 1585, 1500, 833, 766 (СН=СН, ароматика), 1600 (С=N, в триазоле), 1537, 1320 (NO₂), 1250, 1047 (С-О-С), 1238 (С=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.08 (т, 3H, J=7.4, СН₃), 1.78–1.90 (м, 2H, СН₂), 4.01 (т, 2H, J=6.4, ОСН₂), 4.64 (уш.д, 2H, J=5.5, СН₂СН=СН₂), 4.82 (уш.д, 1H, J=17.2, СН₂СН=СН₂), 5.02 (уш.д, 1H, J=10.3, СН₂СН=СН₂), 5.51 (с, 2H, NСН₂Ar), 5.77 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.3, J₃=5.5, СН₂СН=СН₂), 6.96–7.02 (м, 2H, С₆H₄ОС₃H₇), 7.15 (д, 1H, J=8.5, С₆H₃), 7.53 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=7.0, J₃=1.1, С₆H₄), 7.72 (дд, 1H, J₁=8.5, J₂=2.2, С₆H₃), 7.74–7.81 (м, 2H, С₆H₄), 8.09–8.14 (м, 2H, С₆H₃ и С₆H₄), 8.18–8.24 (м, 2H, С₆H₄ОС₃H₇), 8.22 (с, 1H, =СН, руг.), 10.67 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 12.58; S 5.93. С₃₀H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.65; S 5.79.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-бутоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (25). Выход 88%, т. пл. 126-127°C. R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3218 (ОН), 1635, 985, 926 (СН=СН₂), 1616 (С=N, в триазоле), 1601, 1581, 1501, 835, 772 (СН=СН, ароматика), 1544, 1339 (NO₂), 1249, 1036 (С-О-С), 1238 (С=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.02 (т, 3H, J=7.3, СН₃), 1.48–1.60 (м, 2H, СН₂СН₃), 1.75–1.85 (м, 2H, СН₂СН₂О), 4.05 (т, 2H, J=6.4, ОСН₂), 4.64 (уш.д, 2H, J=5.5, СН₂СН=СН₂), 4.82 (уш.д, 1H, J=17.2, СН₂СН=СН₂), 5.02 (уш.д, 1H, J=10.4, СН₂СН=СН₂), 5.51 (с, 2H, NСН₂Ar), 5.77 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.5, СН₂СН=СН₂), 6.96–7.02 (м, 2H, С₆H₄ОС₄H₉), 7.16 (д, 1H, J=8.6, С₆H₃), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.3, J₂=6.5, J₃=1.2, С₆H₄), 7.70–7.80 (м, 3H, С₆H₄ и С₆H₃), 8.09–8.24 (м, 4H, Ar-H), 8.23 (с, 1H, =СН, руг.), 10.69 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 12.50; S 5.90. С₃₁H₂₉N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.34; S 5.65.

4-Аллил-1-(4-гидрокси-3-нитробензил)-3-[2-(4'-пентилоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (26). Выход 90%, т. пл. 103-104°C. R_f 0.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3305 (ОН), 1630, 990, 920 (CH=CH₂), 1600, 1579, 1502, 833, 770 (CH=CH, ароматика), 1600 (C=N, в триазоле), 1535, 1333 (NO₂), 1252, 1053 (C-O-C), 1235 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.97 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 1.36–1.54 (м, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.76–1.86 (м, 2H, CH₂CH₂O), 4.04 (т, 2H, J=6.4, OCH₂), 4.64 (уш.т, 2H, J=5.5, CH₂CH=CH₂), 4.82 (уш.д, 1H, J=17.2, CH₂CH=CH₂), 5.02 (уш.д, 1H, J=10.4, CH₂CH=CH₂), 5.51 (с, 2H, NCH₂Ar), 5.77 (ддт, 1H, J₁=17.2, J₂=10.4, J₃=5.5, CH₂CH=CH₂), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₅H₁₁), 7.16 (д, 1H, J=8.5, C₆H₃), 7.54 (ддд, 1H, J₁=8.2, J₂=7.0, J₃=1.0, C₆H₄), 7.70–7.80 (м, 3H, C₆H₃ и C₆H₄), 8.10–8.23 (м, 4H, H-Ar), 8.22 (с, 1H, =CH, руг.), 10.68 (с, 1H, ОН). Найдено, %: N 12.18; S 5.67. C₃₂H₃₁N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.04; S 5.51.

Общая методика синтеза замещенных 4-аллил-3-бензилтио-5-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазолов (30-32). Растворяют 0.11 г (0.002 моля) гидроксида калия в 10 мл этанола, при нагревании растворяют 0.002 моля меркаптотриазола **11** и **12** (R¹=CH₃, C₂H₅) и после охлаждения раствора добавляют 0.002 моля соответствующего бензилхлорида **27-29**, растворенного 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 (**30**), метанола (**31,32**).

4-Аллил-3-бензилтио-5-[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (30). Выход 69%, т. пл. 149-150°C. R_f 0.59. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 999, 933 (CH=CH₂), 1604, 1485, 837, 776 (CH=CH, ароматика), 1251, 1031 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.33 (дт, 2H, J₁=5.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.50 (с, 2H, SCH₂), 4.76 (дтд, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.06 (дтд, 1H, J₁=10.5, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.65 (ддт, 1H, J₁=17.1, J₂=10.5, J₃=5.0, CH₂CH=CH₂), 6.99–7.04 (м, 2H, C₆H₄OCH₃), 7.24–7.43 (м, 5H, Ar), 7.52 (ддд, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.72–7.78 (м, 2H, Ar), 8.03 (с, 1H, =CH, руг), 8.10–8.13 (м, 1H, C₆H₄), 8.19–8.24 (м, 2H, C₆H₄OCH₃). ¹³C: 37.6 (SCH₂), 46.1 (NCH₂), 54.6 (OCH₃), 113.6, 117.4, 118.7, 124.2, 124.8, 126.1, 127.0, 128.0, 128.3, 128.6, 129.3, 129.4, 130.3, 131.3, 133.1, 136.5, 148.0, 150.3, 151.6, 154.9, 160.6. Найдено, %: N 12.93; S 6.81. C₂₈H₂₄N₄OS. Вычислено, %: N 12.06; S 6.90.

4-Аллил-3-(4'-метокси-3'-нитробензилтио)-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (31). Выход 72%, т. пл. 145-146°C. R_f 0.51. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1627, 990, 936 (CH=CH₂), 1603, 1491, 848, 764 (CH=CH, ароматика), 1280, 1043 (C-O-C), 1536, 1351 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 4.18 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.43 (дт, 2H, J₁=4.9, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.55 (с, 2H, SCH₂), 4.78 (уш.д,

1H, J=17.0, CH₂CH=CH₂), 5.08 (уш.д, 1H, J= 10.5, CH₂CH=CH₂), 5.69 (ΔΔТ, 1H, J₁=17.0, J₂=10.5, J₃=4.9, CH₂CH=CH₂), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.25 (д, 1H, J=8.7, C₆H₃), 7.52 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.2, J₂=6.7, J₃=1.2, C₆H₄), 7.71–7.78 (м, 3H, Ar), 7.93 (д, 1H, J=2.3, C₆H₃), 8.04 (с, 1H, =CH, руг.), 8.11 (ΔΔ, 1H, J₁=8.9, J₂=1.2, C₆H₄), 8.18–8.23 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅). ¹³C: 14.3 (CH₃), 35.5 (SCH₂), 46.2 (NCH₂), 56.1 (OCH₃), 62.7 (OCH₂), 113.5, 114.0, 117.4, 118.7, 124.2, 124.8, 125.1, 126.2, 128.3, 129.3, 129.4, 130.1, 131.2, 132.9, 134.6, 148.0, 150.1, 151.3, 151.8, 155.0, 159.9. Найдено, %: N 12.58; S 5.66. C₃₀H₂₇N₅O₄S. Вычислено, %: N 12.65; S 5.79.

4-Аллил-3-(3'-бром-4'-метоксибензилтио)-5-[2-(4-этоксифенил)хинолин-4-ил]-4H-1,2,4-триазол (32). Выход 73%, т. пл. 109-110°C. R_f 0.55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640, 990, 925 (CH=CH₂), 1600, 1492, 840, 760 (CH=CH, ароматика), 1253, 1042 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Γγ: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 4.13 (к, 2H, J=7.0, OCH₂), 4.38 (ΔТ, 2H, J₁=5.0, J₂=1.5, CH₂CH=CH₂), 4.45 (с, 2H, SCH₂), 4.77 (ΔТΔ, 1H, J₁=17.1, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.07 (ΔТΔ, 1H, J₁=10.5, J₂=1.5, J₃=0.7, CH₂CH=CH₂), 5.66 (ΔΔТ, 1H, J₁=17.1, J₂= 10.5, J₃=5.0, CH₂CH=CH₂), 6.96 (д, 1H, J=8.4, C₆H₃), 6.96–7.01 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅), 7.37 (ΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=2.2, C₆H₃), 7.52 (ΔΔΔ, 1H, J₁=8.4, J₂=6.8, J₃=1.2, C₆H₄), 7.59 (д, 1H, J=2.2, C₆H₃), 7.74 (д, 1H, J=7.8, C₆H₄), 7.73–7.78 (м, 1H, C₆H₄), 8.03 (с, 1H, =CH, руг.), 8.09–8.13 (м, 1H, C₆H₄), 8.18–8.23 (м, 2H, C₆H₄OC₂H₅). ¹³C: 14.3 (CH₃), 36.3 (SCH₂), 46.1 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 62.7 (OCH₂), 110.7, 111.6, 114.0, 117.4, 118.7, 124.3, 124.3, 124.8, 126.2, 128.3, 129.1, 129.3, 129.4, 130.1, 131.3, 133.0, 133.1, 148.0, 150.2, 151.6, 154.8, 155.0, 159.9. Найдено, %: N 9.45; S 5.34. C₃₀H₂₇BrN₄O₂S. Вычислено, %: N 9.54; S 5.46.

4-ԱԼԻԼ-3-[2-(4-ԱԼԿՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)]ԽԻՆՈԼԻՆ-4-ԻԼ]-4,5-ԴԻՆՏԻՐԻՆ-1H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-5-ԹԻՈՆՆԵՐԻ ԸՆՏՐՈՂԿԱՆ N-, S-ԱԼԿԻԼՈՒՄԸ ՏԵՂԱԿԱՎԱԿԱԾ ԲԵՆԶԻԼՔԼՈՐԻՆՆԵՐՈՎ: ՍԻՆԹԵԶ, ԴՈԿՆԳ ԱՆԱԽԶ ԵՎ ԲԶՋԱԹՈՒՆԱՅԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Գ. Շ.ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ռ. ԱԼՎԵՍ ԴԵ ՍՈՒՍԱ և Վ. Ա. ՍԱՔԱՆՅԱՆ

Ցույց է տրված, որ 4-ալիլ-3-[2-(4-ալկոքսիֆենիլ)խինոլին-4-իլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնները փոխազդում են 4-հիդրօքսի-3-նիտրոբենզիլքլորիդի կալիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ թիոն-տաուտոմերային ձևով, իսկ այլ բենզիլքլորիդները՝ թիոլային ձևով, առաջացնելով 1,2,4-տրիազոլի N- կամ S-տեղակալված ածանցյալներ: Ռենտգենյան դիֆրակցիոն վերլուծությունը ցույց է տվել, որ բյուրեղային վիճակում 3-մերկվապտո-1,2,4-տրիազոլները դոյուլթյուն ունեն թիոնային տաուտոմերիկ ձևով: Դոկինգ անալիզի վերլուծությունը օգտագործել է AutoDock Vina ծրագրային փաթեթը: Ուսումնասիրվել է 5-(4-ալիլ-1-(4-հիդրօքսի-3-նիտրոբենզիլ)-3-[2-(4-էթօքսի(պենտիլօքսի)ֆենիլ)խինոլին-4-իլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնների հակաուռուցքային ակտիվությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի MDA MB468 և A549, 404

NSCLC թոքերի ոչմանրաբջջային քաղցկեղի վրա: Օգտագործվող շտամների վրա միացութունները ցույց են տվել չափավոր ցիտոտոքսիկ ակտիվություն: Էթօքսիածանցյալի համար MDA MB468 և A549 դժերի բջիջների համար 50% արգելակող կոնցենտրացիան (IC50) կազմել է համապատասխանաբար 55.5 և 27.6 միկրոմոլ/, իսկ պենտիլօքսիածանցյալի դեպքում՝ 30.4 և 16.3 միկրոմոլ/:

SELECTIVE N-, S-ALKYLATION OF 4-ALLYL-3-[2-(4-ALKOXYPHENYL)-QUINOLIN-4-YL]-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIONES WITH SUBSTITUTED BENZYLCHLORIDES. SYNTHESIS, DOCKING ANALYSIS AND CYTOTOXIC ACTION

**M. A. IRADYAN¹, N. S. IRADYAN¹, A. A. HAMBARDZUMYN², H. A. PANOSYAN¹,
R. A. TAMAZYAN¹, A. G. AYVAZYAN¹, G. Sh. HOVHANNISYAN¹,
R. ALVES DE SOUSA³ and V. A. SAKANYAN⁴**

¹The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

²SPC Armibiotechnology SNPO NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

³ Université Paris Descartes

UMR 8601, Paris, France

⁴Faculté de Pharmacie, Faculté des Sciences et des Techniques

Université de Nantes

Nantes, France

E-mail: melkon.iradyan@mail.ru

It was shown that 4-allyl-3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones reacted with 4-hydroxy-3-nitrobenzylchloride in the presence of potassium hydroxide in the thionic tautomeric form to produce 4-allyl-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-bromobenzylchlorides in the thiol form to produce accordingly S-benzylsubstituted 1,2,4-triazoles. The structure of compounds was proved by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR-spectra. X-ray diffraction analysis showed that the initial 3-mercapto-1,2,4-triazoles in the crystalline form existed in the thionic tautomeric form.

Docking analysis was done using software package AutoDock Vina. Results of the docking analysis shows that the energy of interaction of 4-hydroxy-3-nitrobenzyl derivatives 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 and zarnestra.

The antitumor activity of 5-{4-allyl-1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[2-(4-ethoxy (pentyloxy)-phenyl)quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thions on breast cancer cell lines MDA MB468 and on non-small cell lung cancer cell lines A549 (NSCLC) was studied. The compounds showed moderate cytotoxic activity on the strains used: the IC50 (inhibitory concentration) for the ethoxy derivative on MDA MB468 and A549 strains were 55.5 and 27.6 μM, and for the pentyloxy derivative – 30.4 and 16.3 μM, respectively.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Оганесян Г.Ш., Буниатян Ж.М.* // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №1-2, с. 181.
- [2] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.Ф., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 83.
- [3] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Буниатян Ж.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Григорян Р.Т.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 293.
- [4] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Григорян Р.Т., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 636.
- [5] *Аветян С.А., Азарян А.С., Ароян А.А.* // Арм. хим. ж., 1973, т. 26, №9, с. 763.
- [6] *Cretu J.D., Barbuceanu S.F., G.Saramet G., Draghici C.* // J. Serb. Chem. Soc., 2010, v.75, № 11, p. 1463.
- [7] *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S.* // Acta Cryst., 1968, A24, p. 351.
- [8] *Sheldrick G.M.* // Acta Cryst., 2015, A71, p. 3.
- [9] *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.
- [10] *Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T.* // Bioorg. Med. Chem., 2013, v. 21, p. 2250.
- [11] *Vindelov L.L.* // Virchows Arch. B Cell Pathol., 1977, v. 24, p. 227.
- [12] *Burslem G.M., Crews C.M.* // Chem. Rev., 2017, v. 117, p. 11269.

**ДЕЙСТВИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРОЦЕСС
ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ**

**С. С. ОВАКИМЯН, Э. О. ЧУХАДЖЯН, Л. В. АЙРАПЕТЯН,
А. Г. МЕЛКОНЯН и Н. А. ПАГУТЯН**

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

Поступило 15 VI 2018

В настоящей работе изучена специфика антиоксидантного действия нескольких препаратов, синтезированных в лаборатории аминосоединений ИОХ. Выявлено сильное антиоксидантное действие четырех препаратов из ряда изученных соединений. Описаны методы синтеза этих соединений, а также их ЯМР и ИК-спектры. Эти препараты могут быть применены в медицинской практике.

Табл. 2, библиографических ссылок 22.

Нарушение обмена веществ и энергии, накопление активных агентов, повреждающих или иницирующих повреждения клеток, а также приводящих к развитию разнообразных патологических состояний, наступают вследствие окислительного или оксидативного стресса. Последний имеет место обычно вследствие окисления жирных кислот свободными радикалами, так называемого перекисного окисления липидов.

Изменение баланса между интенсивностью действия прооксидантных факторов и мощностью антиоксидантной системы клетки, приводящее к чрезмерной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) — окислительному стрессу, является патогенетическим фактором для целого ряда заболеваний. Согласно имеющейся информации [1,2], формирование патогенетических механизмов при различных болезненных состояниях организма во многом обусловлено качественно-количествен-

ными расстройствами эндогенного α -токоферола (α -Т) как основного фактора антирадикальной защиты клетки.

Целью настоящей работы являлось изучение специфики антиоксидантного действия ряда препаратов, синтезированных в лаборатории аминосоединений. К ним относятся AL-1, AL-2, AL-3, AL-34, AL-35, AL-40 и AL-42.

Хлорид 4-гидроксипроп-2-инил(3-*n*-толилпроп-2-инил)морфолина (**AL-1**) получен алкилированием (3-*n*-толилпроп-2-инил)морфолина 1-хлор-4-гидроксипроп-2-инилом [3], представляет собой белые кристаллы с температурой плавления (т. пл.) 158-159°C (из абс. EtOH).

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией соли **AL-1** синтезирован хлористый 4-гидроксиметил-6-метилспиро(бензо[*f*]изоиндолин-2,4'-морфолиний) (**AL-2**) [3], который представляет собой белые кристаллы с т. пл. 198-200°C (из абс. EtOH).

Рециклизацией хлорида 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-метил-изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления получен *N*-8-метил[1,3дигидронафто[1,2с]фуран-4-илметил]пиперидин [3]. Взаимодействием последнего с газообразным хлористым водородом в среде абс. эфира получен гидрохлорид **AL-3** [3]. Соединение **AL-3** представляет собой сероватые кристаллы с т. пл. 244-245°C (из абс. EtOH).

Бромид диметил(3-фенилпроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-инил)аммония (**AL-34**) получен алкилированием диметил(3-фенилпроп-2-енил)амин 3-бром-1-фенилпроп-2-еном [4] (из воды и абс. EtOH). [5] Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией бромида диметил(3-фенилпроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-инил)аммония синтезирован бромид 2,2-диметил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолиния (**AL-35**) [6]. Соль AL-35 представляет собой белые блестящие кристаллы с т. пл. 245-247°C (из H₂O). Известно, что бромиды 2,2-диалкил-3а,4-дигидроизоиндолиния и -бензо[*f*]изоиндолиния обладают выраженным гипертензивным действием и стимулируют дыхание. Их конденсированные аналоги, синтезированные ранее [7], обладают гипотензивной, анальгетической активностью ненаркотического характера, а также антикоагуляционной активностью, защищенной авторскими свидетельствами СССР [8-16] и патентами Республики Армении [17,18].

Ниже приводим общую методику получения солей **AL-40** и **AL-42**, а также их ЯМР и ИК-спектры, которые ранее не были опубликованы.

К раствору, состоящему из 15 ммоль [3-(α -нафтил)проп-2-инил]пирролидина и -пиперидина [19], полученных по реакции Манниха, MeCN и абс. эфира (6 и 5 мл, соответственно), добавляют 4.4 г (22.5 ммоль) 3-бром-1-фенилпроп-2-ена[4]. Реакция протекает с умеренным саморазогреванием, а для полного осаждения полученной соли прибавляется новая порция абс. эфира и фильтрованием выделяются соли **AL-40**, **AL-42**.

Бромид (3-фенилпроп-2-енил)[3-(4-нафтил)проп-2-инил]пирролидиния (АЛ-40). Выход 6.3 г (97.5%), белые кристаллы, т. пл. 143-145 °С (абс. EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 705, 740, 780 (ди-, 1,2,3-замещенное бензольное кольцо), 1580, 3050 (ароматическое кольцо), 2220 (двухзамещенная ацетиленовая связь). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д., Гц: 2.26-2.39 (4H, м, $\beta\text{-CH}_2$); 3.89-4.02 (4H, м, $-\text{CH}_2$); 4.55 (2H, д, $J=7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 4.98 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C C}$); 6.66 (1H, дт, $J=15.6$, 7.5, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.10 (1H, д, $J=15.6$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.26-7.37 (3H, м, Ar); 7.49 (1H, дд, $J=8.2$, 7.2, Ar); 7.53-7.64 (4H, м, Ar); 7.84 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2, Ar); 7.92 (1H, дд, $J=8.0$, 1.4, Ar); 7.96 (1H, уш.д, $J=8.2$ Ar); 8.27 (1H, уш.д, $J=8.1$ Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д.: 21.9 ($-\text{CH}_2$); 51.0 (CH_2); 61.0 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 62.6 (CH_2); 82.8 (C C); 87.5 (C C); 116.5 (CH); 117.9; 124.7 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.9 (2- CH); 126.9 (CH); 128.0 (2- CH); 128.0 (2- CH); 128.3 (CH); 129.6 (CH); 131.3 (CH); 132.5; 132.6; 134.9; 140.9. Найдено, %: С 72.49; Н 6.18; Br 18.65; N 3.33. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 72.22; Н 6.06; Br 18.48; N 3.22.

Бромид (3-фенилпроп-2-енил)[3-(4-нафтил)проп-2-инил]пиперидиния (АЛ-42). Выход 6.4 г (95%), белые кристаллы, т. пл. 165-167°C (абс. EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 715, 730, 770 (ди-, 1,2,3-замещенное бензольное кольцо), 1580, 3050 (ароматическое кольцо), 2230 (двухзамещенная ацетиленовая связь). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д., Гц: 1.70-1.87 (2H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ пипер.); 1.98-2.19 (4H, м, $\beta,\beta'\text{-CH}_2$ пипер.); 3.82-3.88 (4H, м, $\alpha,\alpha'\text{-CH}_2$ пипер.); 4.59 (2H, д, $J=7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$); 5.07 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C C}$); 6.64 (1H, дт, $J=15.6$, 7.4, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$); 7.13 (1H, д, $J=15.6$, $=\text{CHPh}$); 7.24-7.35 (3H, м, Ar); 7.48 (1H, дд, $J=8.2$, 7.2, C_{10}H_7); 7.53-7.64 (4H, м, Ar); 7.84 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2, Ar); 7.92 (1H, дд, $J=8.0$, 1.4, Ar); 7.96 (1H, уш.д, $J=8.2$, Ar); 7.51-7.62 (4H, м, Ar); 7.82 (1H, дд, $J=7.2$, 1.2, C_{10}H_7); 7.88-7.96 (2H, м, Ar); 8.25 (1H, уш.д, $J=8.1$, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м. д.: 19.2 ($\beta,\beta'\text{-CH}_2$ пипер.); 20.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ пипер.); 49.7 (NCH_2 , уш.с); 57.3 ($\alpha,\alpha'\text{-CH}_2$ пипер.); 61.4 (NCH_2 , уш.с); 81.9 и 88.5 (C C); 115.2 (CH); 117.9 (CH); 124.7 (CH); 125.1 (CH); 126.1 (CH); 126.9 (CH); 127.0 (2- CH); 127.9 (2- CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 129.5 (CH); 131.4 (CH); 132.4; 132.6; 135.0; 141.2. Найдено, %: С 72.33; Н 6.17; Br 18.06; N 3.03. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 72.64; Н 6.32; Br 17.9; N 3.14.

Материалы и методы. Исследования проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 200-220 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. После декапитации изолировали головной мозг и печень, промывали физ.раствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в трис-НСI буфере (рН-7.4). Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной (аскорбатзависимой) системе перекисления по выходу конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окраски которого ре-

гистрировалась спектрофотометрически (при длине волны 535 нм) и соответствовала количеству образовавшейся перекиси[20-21]. Об антиокислительной активности (АОА) испытуемых соединений судили по процентным изменениям количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка[22].

Результаты и обсуждение. Как видно из табл. 1, исследуемые соединения проявляют существенную АОА, подавляя процесс СРО липидов в разных процентных соотношениях.

Таблица 1

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в печени белых крыс в опытах in vivo

Наименование соединений	Контроль	Опыт	% разницы от контроля, %
AL-1	7.36±0.15	5.12±0.14	30.04
AL-2	7.36±0.15	5.85±0.24	20.5
AL-3	7.36±0.15	6.95±0.23	5.6
AL-34	7.36±0.15	6.64±0.25	9.8
AL-35	7.36±0.15	7.88±0.31	7.06
AL-40	5.24±0.31	3.12±0.27	40.4
AL-42	5.24±0.31	3.74±0.26	28.6

Таблица 2

Влияние исследуемых препаратов на содержание МДА (нМ/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах in vivo.

Наименование соединений	Контроль	Опыт	% разницы от контроля, %
AL-1	11.24±0.22	7.86±0.3	30.07
AL-2	11.24±0.22	8.72±0.16	22.4
AL-3	11.24±0.22	10.87±0.20	3.3
AL-34	11.24±0.22	10.28±0.21	8.5
AL-35	11.24±0.22	12.0±0.11	6.76
AL-40	10.58±0.15	6.51±0.15	38.5
AL-42	10.58±0.15	7.48±0.25	29.3

Препараты **AL-1**, **AL-2**, **AL-40** и **AL-42** являются сильными, а **AL-3** и **AL-34** – слабыми антиоксидантами. Только препарат **AL-35** проявляет слабое прооксидантное действие (≈7.06%).

Антиоксиданты широко используются в медицине. Фармакологическое действие антиоксидантов обусловлено их способностью связывать свободные радикалы (активные биомолекулы, разрушающие генетический аппарат клеток и структуру их мембран) и уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме.

Антиоксиданты являются высокоэффективными средствами, препятствующими возникновению и прогрессированию атеросклероза, т.к. препятствуют формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Они являются лучшими "чистильщиками" кровеносных сосудов, и их использование позволяет в несколько раз снизить риск заболеваний гипертонией, стенокардией, инфарктом миокарда и инсультом, а также варикозным расширением вен и тромбофлебитами.

ԱԶՈՏ ԳԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՐԳԻՆՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ՎՐԱ

Ս. Ս. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Է. Ն. ՉՈՒԽԱՋՅԱՆ, Լ. Վ. ԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Ա. Գ. ՄԵԼԿՈՆՅԱՆ և Ն. Ա. ԳԱԿՈՒԹՅԱՆ

Իրականացվել են ամինոմիացությունների լաբորատորիայում սինթեզված 7 միացություններում հակաօքսիդանտային ակտիվություն ցուցաբերելու ուղղությամբ տարվող հետազոտություններ: Նկարագրված է աղերի ստացման ընդհանուր մեթոդաբանությունը, բերված են վերջիններիս կառուցվածքը հաստատող ՄՄԻ և ԻԿ սպեկտրալ տվյալները: Հաստատվել է, որ ուսումնասիրությունների մեջ ներառված 7 միացություններից չորսը՝ AL-1, AL-2, AL-40 և AL-42, ցուցաբերում են ուժեղ արտահայտված հակաօքսիդանտային ակտիվություն և կարող են դանել լայն կիրառություն բժշկության մեջ տարբեր բնույթի սրտանոթային հիվանդությունների բուժման համար (հիպերտոնիա, կրծքային հեղձուկ, սրտամկանի ինֆարկտ, կաթված, թրոմբոֆլեբիտ):

Անհրաժեշտ է նշել, որ AL-1 և AL-2 միացությունները շղթայական և կառուցվածքային իզոմերներ են: AL-1-ը սինթեզվել է (3-պ-տոլիլպրոպ-2-ինիլ)մորֆոլինի ալկիլացմամբ 1-քլոր-4-հիդրօքսիբուտ-2-ինիլով, վերջինիս ներմոլեկուլային ցիկլացմանը հիմնային կատալիզի պայմաններում ստացվել է AL-2: AL-40 և AL-42 միացությունները սինթեզվել են [3-(α -նավթիլ)պրոպ-2-ինիլ]պիրոլիդինի և -պիպերիդինի ալկիլացմամբ 3-բրոմ-1-ֆենիլպրոպ-2-ենով:

THE EFFECT OF NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS ON THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION

S. S. OVAKIMYAN, E. O. CHUKHAJYAN, L. V. AYRAPETYAN,
A. G. MELKONYAN and N. A. PAGUTYAN

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

The specificity of the antioxidant effect of 7 compounds synthesized in the Laboratory of Amino Compounds has been studied. Methods of these compounds synthesis, as well as their NMR and IR spectra that proved their structure, were described. It is noted that 4 of them (AL-1, AL-2, AL-40 and AL-42) are strong antioxidants and can be used in medical practice for treatment of various cardiovascular diseases (hypertension, angina pectoris, myocardial infarction, stroke, thrombophlebitis).

It is necessary to note that compounds AL-1 and AL-2 are linear and structural isomers. AL-1 is synthesized by alkylation of (3-p-tolylprop-2-ynyl)morpholine with 1-

chloro-4-hydroxybut-2-ynyl. Base-catalyzed intramolecular cyclization of **AL-1** resulted in formation of compound **AL-2**. The compounds **AL-40** and **AL-42** are synthesized by alkylation of [3-(α -naphthyl)prop-2-ynyl]pyrrolidine and -piperidine with 3-bromo-1-phenylprop-2-en.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Казарян А.В., Овакимян С.С., Карагезян К.Г. // ДНАН РА, 2006, т. 106, №1, с. 72.
- [2] Мартиросян А.А., Секоян Э.С. // Аллергология и иммунология, Афины, 2005, т.6, №3, с. 368.
- [3] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2010, №2, с. 187. [Chem. Heterocycl. Compd., 48, 1314 (2012).]
- [4] Mitsch R.A., Crowell N.H. // J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 11719.
- [5] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2012, №9, с. 1410. [Chem. Heterocycl. Compd., 48, 1314 (2012)].
- [6] Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. // ХГС, 2013, №9, с. 1367. [Chem. Heterocycl. Compd., 49, 1274 (2013)].
- [7] Чухаджян Э.О. // ХГС, 1993, с. 435. [Chem. Heterocycl. Compd., 29, 363 (1993)].
- [8] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 849744.
- [9] Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Саратиков А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Лившиц С., Симак Л.В. / А. с. СССР 961310.
- [10] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 860455.
- [11] Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. / А. с. СССР 1009095.
- [12] Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Лазарева Д.Н., Абдулина Р.Н., Зарудий Ф.С. / А. с. СССР 1045590.1374
- [13] Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. / А. с. СССР 930881.
- [14] Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. / А. с. СССР 959395.
- [15] Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. / А. с. СССР 718445; Бюлл. изобрет., №8, 98 (1980).
- [16] Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. / А. с. СССР 767096; Бюлл. изобрет., №36, 117 (1980).
- [17] Пат. РА 573 / Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Бабаян А., Самвелян В., Акопян В., Джанполадян Е., Хоетян Е.
- [18] Пат. РА 574 / Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Акопян В., Самвелян В., Геворкян Н., Акопян А., Балян Л., Едигарова Л.
- [19] Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Бабаян А.Т. // ХГС, 1989, р. 615. [Chem. Heterocycl. Compd., 25, 512 (1989)].
- [20] Владимиров Ю.А., Азизова О.А. Свободные радикалы в живых системах. М., Ин-т науки и техники. ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126.
- [21] Владимиров Ю.А. Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, 252 с.
- [22] Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J. // J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265.

УДК 547.816:547.859:547.834 + 615.213

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ТИОПИРАНО[3,4-*e*]ПИРИДИНА

В. В. ДАБАЕВА, М. Р. БАГДАСАРЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН,
И. М. НАЗАРЯН и А. Г. АКОПЯН

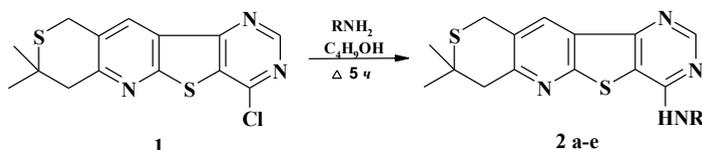
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступило 22 I 2018

Разработаны методы получения новых производных тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина, сочлененных с пиримидиновым кольцом, содержащие различные заместители в положениях 3 и 4 диазина. Исследовано взаимодействие 3-феноксикарбонилпроизводного с аминами, приводящее в зависимости от условий проведения реакции к различным продуктам. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений.

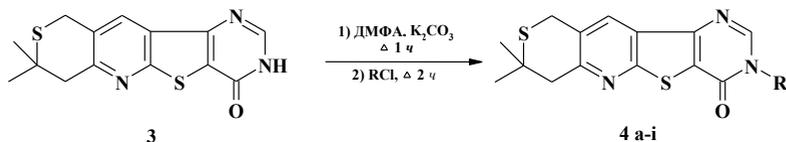
Библ. ссылок 14.

Продолжая исследования по выяснению влияния структурных особенностей производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов [1-5] на их биологическую активность, а также с учетом выявленной нами ранее их биологической активности [6-9] представлялось интересным разработать методы синтеза соответствующих производных, содержащих тиопирановое кольцо. С этой целью осуществлен синтез различных 4-аминопроизводных в результате замещения атома хлора в 4-хлорпроизводном **1** [10] соответствующими аминами, которое происходит гладко и с высокими выходами.



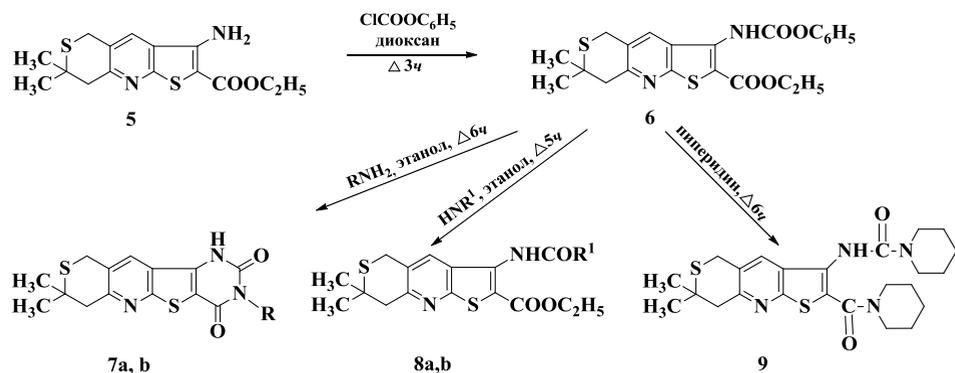
2: R= C₄H₉ (a); R= C₅H₁₁ (b); R= C₆H₁₃ (c); R= CH₂C₆H₅ (d); R= (CH₂)₂ C₆H₅ (e)

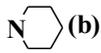
Алкилирование конденсированного пиримидинона **3** [10] приводит к замещению в положении 3, что доказано данными ИК-спектра, где отсутствует полоса поглощения, характерная для группы NH, и сохраняет полосу, характерная для C=O группы при 1670 см^{-1} .



4: R= C₃H₇ (a); R= C₄H₉ (b); R= C₅H₁₁ (c); R= C₅H₁₁ i (d); R= CH₂C₆H₅ (e); R= CH₂C(O)NH(CH₂)₂ C₆H₅ (f);
R= CH₂C(O)NH--Cl (g); R= CH₂C(O)NH- (h); R= CH₂C(O)NH- (i).

В продолжение наших исследований изучено взаимодействие различных аминов с 3-феноксикарбонилпроизводным **6**, который получен реакцией аминоэфира **5** [11] с фенилхлорформиатом. Следует отметить, что взаимодействие соединения **6** с первичными аминами сопровождается циклизацией с образованием конденсированных тиенопиримидинов **7**, в то время как при использовании вторичных аминов в реакцию может вступить функциональная группа в третьем (если реакция ведется в этаноле) или одновременно во втором и третьем (без этанола) положениях тиофенового кольца.



7: R=CH₂C₆H₅ (a); R= (CH₂)₂ C₆H₅ (b) 8: R¹= N(CH₃)(CH₂)₂OH (a); R=  (b)

Опыты биоиспытаний с 14 новыми производными тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина проводили на 80 белых мышах обоего пола, массой 18-24 г (по 5 животных в группе). Противосудорожную активность изучали по влиянию на клонические судороги, вызываемые подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам. На мышам изучали также побочные эффекты — нарушение координации и миорелаксацию по тесту "вращающегося стержня" (в дозе 50 мг/кг) [12,13]. Препаратом сравнения служил диазепам. Синтезированные соединения и препарат диазепам вводили мышам внутривенно в дозах от 0.1 до 50 мг/кг в

виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола и теста "вращающегося стержня". Контрольным животным вводился эмульгатор. Результаты обрабатывали статистически. Определялись ED_{50} по противосудорожному эффекту, средний арифметический и доверительный интервалы для испытуемых препаратов, а также вычислялись уровни вероятности $p=0.05$ [13,14].

В результате проведенных исследований по противосудорожному действию установлено, что изучаемые соединения (**2a-e** и **4a-i**) в той или иной степени предупреждали коразоловые судороги почти у всех подопытных мышей (за исключением соединений **2d**, **4f** и **4i**). Соединения **2a-c**, **4a-d**, **4g**, **4h** защищают лишь 20-40% мышей от клонического и тонического компонентов коразоловых судорог.

Наиболее активным соединением из изучаемых оказалось соединение **4b**, у которого ED_{50} составило 41 мг/кг. У всех соединений в используемых дозах отсутствуют побочные эффекты.

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 "Boetius". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

N-Бутил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]гиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2a). Смесь 3.2 г (0.01 моля) хлорпроизводного **1** и 1.5 г (0.02 моля) бутиламина в 10 мл абсолютного бутанола кипятят в течение 5 ч, затем бутанол отгоняют и к остатку добавляют 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.9 г (81%), т.пл. 198-199⁰ С. R_f 0.59 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). ИК-спектры соединений **2a-e**, ν , cm^{-1} : 1550, 1575, 1590 (аром., C=C, C=N_{сопр.}), 3220 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.98 т (3H, CH₃, $J = 7.3$), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.37-1.50 м (2H, CH₂CH₃), 1.61-1.71 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.14 с (2H, CH₂), 3.54 тд (2H, NCH₂, $J=7.4$ и 5.5), 4.02 с (2H, SCH₂), 7.50 уш.т (1H, NH, $J=5.5$), 8.37 с (1H, =CH), 8.44 с (1H, N=CH). Найдено, % : С 60.25; Н 6.31; N 15.50; S 17.79. C₁₈H₂₂N₄S₂. Вычислено, %: С 60.30; Н 6.18; N 15.63; S 17.89.

8,8-Диметил-N-пентил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]гиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2b) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) хлорпроизводного **1** и 2.1 г (0.02 моля) пентиламина. Выход 2.8 г (76%), т.пл. 221-222⁰С. R_f 0.56 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.01 т (3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.40 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.61-1.71 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 3.14 с (2H, CH_2), 3.55 тд (2H, NCH_2 , $J = 7.4$, 5.5), 4.02 с (2H, SCH_2), 7.50 уш.т (1H, NH , $J = 5.5$), 8.36 с (1H, $=\text{CH}$), 8.44 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 61.38; Н 6.42; N 15.28; S 17.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.25; Н 6.49; N 15.04; S 17.21.

N-Гексил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2c) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.4 г (0.02 моля) гексиламина. Выход 2.8 г (73%), т.пл. 234-235°C. R_f 0.58 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.88-0.95 м (3H, CH_2CH_3), 1.31-1.43 м [6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$], 1.44 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.61-1.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_9$), 3.15 с (2H, CH_2), 3.49-3.57 м (2H, NCH_2), 4.03 с (2H, SCH_2), 7.50 уш.т (1H, NH , $J = 5.5$), 8.38 с (1H, $=\text{CH}$), 8.44 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, % : С 62.30; Н 6.59; N 14.41; S 16.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.14; Н 6.78; N 14.49; S 16.59.

N-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2d) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.5 г (0.02 моля) бензиламина. Выход 2.7 г (69%), т.пл. 244-245°C. R_f 0.55 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.04 с (2H, SCH_2), 4.79 д (2H, NCH_2 , $J = 5.9$), 7.16-7.22 м (1H, CHC_6H_5), 7.24-7.31 м (2H, 3,3'- CHC_6H_5), 7.36-7.41 м (2H, 2,2'- CHC_6H_5), 8.18 уш.т (1H, NH , $J = 5.9$), 8.40 уш.с (1H, $=\text{CH}$), 8.48 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 64.21; Н 5.28; N 14.26; S 16.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.25; Н 5.14; N 14.27; S 16.34.

8,8-Диметил-N-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2e) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.8 г (0.02 моля) фенилэтиламина. Выход 2.5 г (61%), т.пл. 245-246°C. R_f 0.54 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.95-3.02 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.15 с (2H, CH_2), 3.73-3.81 м (2H, NCH_2). 4.04 с (2H, SCH_2), 7.12-7.20 м (1H) и 7.21- 7.28 м (4H, C_6H_5), 7.70 уш.т (1H, NH , $J = 5.7$), 8.40 уш.с (1H, $=\text{CH}$), 8.50 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 64.89; Н 5.39; N 13.75; S 15.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.99; Н 5.45; N13.78; S 15.77.

8,8-Диметил-3-пропил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4a). Смесь 3.0 г (0.01 моля) соединения **3**, 1.7 г (0.012 моля) поташа и 10 мл абсолютного ДМФА кипятят в течение 1 ч. После охлаждения к смеси добавляют по каплям 0.9 г (0.012 моля) пропилахлорида и кипятят в течение 2 ч. После охлаждения к смеси добавляют ледяную воду, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (72%), т.пл. 210-211°C. R_f 0.56 (пиридин-бутанол, 1:3). ИК-спектр соединений **4a-i**, ν , см^{-1} : 1550, 1575, 1590

(аром., C=C, C=N_{сomp.}), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.02 т (3H, CH₃, J=7.3), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.84 ск (2H, CH₂CH₃, J=7.3), 3.15 с (2H, CH₂), 4.02 с (2H, SCH₂), 4.06 т (2H, NCH₂, J=7.3), 8.33 с (1H, =CH), 8.46 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 59.25; Н 5.62; N 12.15; S 18.43. C₁₇H₁₉N₃OS₂. Вычислено, %: С 59.10; Н 5.54; N 12.16; S 18.56.

3-Бутил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4b) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.1 г (0.012 моля) бутилхлорида. Выход 2.3 г (65%), т.пл. 178-179°C. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.01 т (3H, CH₂CH₃, J=7.3), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.38-1.50 м (2H, CH₂CH₃), 1.73-1.84 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.15 с (2H, CH₂), 4.02 с (2H, SCH₂), 4.09 т (2H, NCH₂, J=7.3), 8.33 с (1H, =CH), 8.45 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 67.99; Н 5.80; N 11.49; S 17.80. C₁₈H₂₁N₃OS₂. Вычислено, %: С 68.14; Н 5.89; N11.69; S 17.84.

8,8-Диметил-3-пентил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4c) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.3 г (0.012 моля) пентилхлорида. Выход 2.2 г (59%), т.пл. 165-166°C. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.94 т (3H, CH₂CH₃, J=6.8), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.32-1.46 м [4H, (CH₂)₂CH₃], 1.74-1.84 м (2H, NCH₂CH₂), 3.15 с (2H, CH₂), 4.02 с (2H, SCH₂), 4.07 т (2H, NCH₂, J=7.4), 8.34 с (1H, =CH), 8.47 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 61.13; Н 6.05; N 11.28; S 17.08. C₁₉H₂₃N₃OS₂. Вычислено, %: С 61.09; Н 6.21; N 11.25; S 17.17.

8,8-Диметил-3-(3-метилбутил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4d) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.3 г (0.012 моля) изоамилхлорида. Выход 2.2 г (58%), т. пл. 192-193°C. R_f 0.57 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.02 д (6H, H₃C-CH-CH₃, J=6.0), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.61-1.78 м (3H, CHCH₂), 3.16 с (2H, CH₂), 4.02 с (2H, SCH₂), 4.10 т (2H, NCH₂, J=7.3), 8.33 с (1H, =CH), 8.47 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 61.25; Н 6.19; N 11.20; S 17.33. C₁₉H₂₃N₃OS₂. Вычислено, %: С 61.09; Н 6.21; N 11.25; S 17.17.

3-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4e) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.5 г (0.012 моля) бензилхлорида. Выход 2.5 г (63%), т. пл. 197-198° С. R_f 0.62 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.39 с (6H, 2xCH₃), 3.15 с (2H, CH₂), 4.02 с (2H, SCH₂), 5.31 с (2H, CH₂), 7.24-7.36 м (3H, C₆H₅), 7.41-7.46 м (2H, C₆H₅), 8.34 с (1H, =CH), 8.67 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 64.20; Н 4.85; N 10.65; S 16.25. C₂₁H₁₉N₃OS₂. Вычислено, %: С 64.09; Н 4.87; N10.68; S 16.30.

2-(8,8-Диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилэтил)ацетамид (4f) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.4 г (0.012 моля) 2-

хлор-N-(2-фенил)ацетамида. Выход 2.6 г (57%), т. пл. 245-246° С. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 2.80 т (2H, CH₂C₆H₅, $J=7.4$), 3.16 с (2H, CH₂), 3.35-3.43 м (2H, NHCH₂) 4.04 с (2H, SCH₂), 4.71 с (2H, NCH₂), 7.12-7.29 м (5H, C₆H₅), 8.30 уш.т (1H, NH, $J=5.6$), 8.39 с (1H, =CH), 8.41 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 61.99; Н 5.28; N 12.25; S 13.89. C₂₄H₂₄N₄O₂S₂. Вычислено, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06; S 13.80.

N-(4-Хлорфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопира-но[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил) ацетамид (4g) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.5 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ацетамида. Выход 3.0 г (63%), т. пл. 298-299°С. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 3.16 с (2H, CH₂), 4.04 с (2H, SCH₂), 4.96 с (2H, NCH₂), 7.22-7.27 м (2H) и 7.61-7.66 м (2H, C₆H₄), 8.41 уш.с (1H, =CH), 8.51 с (1H, N=CH), 10.47 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.12; Н 4.20; Cl 7.65; N 11.99; S 13.65. C₂₂H₁₉ClN₄O₂S₂. Вычислено, %: С 56.10; Н 4.07; Cl 7.53; N 11.90; S 13.62.

N-(3-Хлорфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил) ацетамид (4h) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.5 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(3-хлорфенил)ацетамида. Выход 2.8 г (59%), т. пл. 283-284°С. R_f 0.57 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 3.17 с (2H, CH₂), 4.05 с (2H, SCH₂), 4.96 с (2H, NCH₂), 7.01 ддд (1H, 4-CH C₆H₄, $J=8.1, 2.0, 0.9$), 7.25 т (1H, 5-CH C₆H₄, $J=8.1$), 7.50 ддд (1H, 6-Н C₆H₄, $J=8.1, 2.0, 0.9$), 7.77 т (1H, 2-CH C₆H₄, $J=2.0$), 8.41 уш.с (1H, =CH), 8.52 с (1H, N=CH), 10.52 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.25; Н 4.12; Cl 7.43; N 11.99; S 13.48. C₂₂H₁₉ClN₄O₂S₂. Вычислено, %: С 56.10; Н 4.07; Cl 7.53; N 11.90; S 13.62.

N-(2-Метилфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано-[3'',4''':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)ацетамид (4i) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.2 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(3-метилфенил)ацетамида. Выход 2.9 г (65%), т. пл. 265-266°С. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 3.16 с (2H, CH₂), 4.04 с (2H, SCH₂), 5.00 с (2H, NCH₂), 7.00-7.18 м (3H) и 7.50 уш.д (1H, C₆H₄, $J=7.8$), 8.40 уш.с (1H, =CH), 8.50 с (1H, N=CH), 9.63 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.69; Н 5.42; N 16.22; S 18.85. C₁₇H₁₈N₄S₂. Вычислено, %: С 59.62; Н 5.30; N 16.36; S 18.73.

Этил-7,7-диметил-3-[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиримидин-2-карбоксилат (6). Смесь 3.2 г (0.01 моля) соединения **5** и 1.6 г (0.01 моля) фенилхлорформиата в 20 мл абсолютного диоксиана кипятят при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.9 г (65%), т. пл. 156-157°С.

R_f 0.54 (этилацетат-петролейный эфир, 3:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1560, 1585 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1605, 1685 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.39 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.43 т (3H, CH_3 , $J=7.1$), 3.12 с (2H, CH_2), 3.98 с (2H, SCH_2), 4.40 к (2H, OCH_2 , $J=7.1$), 7.19-7.25 м (3H) и 7.36-7.43 м (2H, C_6H_5), 8.27 с (1H, =CH), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.56; H 5.20; N 6.25; S 14.45. $C_{22}H_{22}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C 59.71; H 5.01; N 6.33; S 14.49.

3-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)дион (7a). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** 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 (69%), т. пл. 310-311°C. R_f 0.56 (пиридин-бутанол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1510, 1555, 1595 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1675, 1690 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.38 с (6H, $2 \times CH_3$), 3.12 с (2H, CH_2), 3.97 с (2H, SCH_2), 5.13 с (2H, NCH_2), 7.18-7.30 м (3H) и 7.39-7.44 м (2H, C_6H_5), 8.47 с (1H, =CH), 12.50 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.43; H 4.55; N 10.25; S 15.48. $C_{21}H_{19}N_3O_2S_2$. Вычислено, %: C 61.59; H 4.68; N 10.26; S 15.66.

8.8-Диметил-3-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4''':5',6']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7b) получен аналогично из 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.2 г (0.01 моля) фенилэтиламина. Выход 2.8 г (66%), т. пл. 299-300°C. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1565, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1680, 1690 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.39 с (6H, $2 \times CH_3$), 3.03-3.09 м (2H, $CH_2C_6H_5$), 3.11 с (2H, CH_2), 3.97 с (2H, SCH_2), 4.30-4.35 м (2H, NCH_2), 7.18 7.30 м (3H) и 7.39-7.44 м (2H, C_6H_5), 8.46 с (1H, =CH), 12.50 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 62.29; H 5.11; N 10.02; S 15.13. $C_{22}H_{21}N_3O_2S_2$. Вычислено, %: C 62.39; H 5.00; N 9.92; S 15.14.

Этил-3-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)карбонил)амино)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиримидин-2-карбоксилат (8a). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** 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 (66%), т. пл. 141-142°C. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1560, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1670, 1680 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.38 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.42 т (3H, OCH_2CH_3 , $J=7.1$), 3.11 с (2H, CH_2), 3.14 с (3H, NCH_3), 3.49 т (2H, NCH_2 , $J=5.4$), 3.67 уш. т (2H, CH_2OH , $J=5.4$), 3.99 с (2H, SCH_2), 4.38 к (2H, OCH_2CH_3 , $J=7.1$), 4.74 ш.с (1H, OH), 8.19 с (1H, =CH). 9.55 с (1H, NH). Найдено, %: C 53.65; H 5.80; N 10.05; S 15.10. $C_{19}H_{25}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: C 53.88; H 5.95; N 9.92; S 15.14.

Этил-7,7-диметил--3-[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиридин-2-карбоксилат (8b) получают аналогично из 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.0 г (0.012 моля) пиперидина. Выход 3.3 г (77%), т. пл. 151-152°C. R_f 0.62 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1560, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1670, 1680 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.39 с (6H, 2xCH₃), 1.43 т (3H, CH₃, $J=7.1$), 1.53-1.72 м (6H, 3xCH₂ пипер.), 3.12 с (2H, CH₂), 3.44-3.50 м (4H, CH₂NCH₂), 3.98 с (2H, SCH₂), 4.40 к (2H, OCH₂, $J=7.1$), 8.27 с (1H, =CH), 11.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.30; H 6.25; N 9.57; S 14.68. C₂₁H₂₇N₃O₃S₂. Вычислено, %: C 58.17; H 6.28; N 9.69; S 14.79.

N-[7,7-Диметил--2-(пиперидин-1-илкарбонил)-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиридин-3-ил]пиперидин-1--карбоксамид (9). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 10 мл пиперидина кипятят при перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения на смесь выливают 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.1 г (65%), т. пл. 231-232°C. R_f 0.63 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1540, 1570 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1600, 1650 ($C=O$), 3200 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.38 с (6H, 2xCH₃), 1.43 т (3H, CH₃, $J=7.1$), 1.54-1.73 м (12H, 6xCH₂ пипер.), 3.13 с (2H, CH₂), 3.45-3.50 м (4H, CH₂NCH₂), 3.52-3.58 м (4H, CH₂NCH₂), 3.98 с (2H, SCH₂), 8.27 с (1H, =CH), 8.89 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.05; H 6.99; N 11.65; S 13.44. C₂₄H₃₂N₄O₂S₂. Вычислено, %: C 60.98; H 6.82; N 11.85; S 13.57.

ՆՈՐ ԹԻԵՆՈ[2,3-*b*]-ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ[3,4-*e*]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ՆԱԿԱՅՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Վ. ԴԱԲԱԱ, Մ. Ռ. ԲԱՂՎԱՍԱՐՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱՂԱՅՊԱՆՅԱՆ,
Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ և Ա. Գ. ՆԱԿՈՐՅԱՆ

Սինթեզվել են նոր կոնդենսված թիննո[2,3-*b*]թիոպիրանո[3,4-*e*]պիրիդինի ածանցյալներ՝ պիրիմիդինային օղակի 3-րդ և 4-րդ դիրքերում տարբեր տեղակալիչներով: Ամինների հետ 3-ֆենօքսիկարբոնիլային ածանցյալների փոխազդեցության ռեակցիայի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ առաջնային ամինների ազդեցությամբ տեղի է ունենում ցիկլում՝ առաջացնելով կոնդենսված թիննոպիրիմիդիններ, մինչդեռ երկրորդային ամինների կիրառման ժամանակ, կախված ռեակցիայի պայմաններից, ստացվում են տարբեր վերջանյութեր:

Կոնդենսված միացությունների հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունից հաստատվել է, որ բոլորը այս կամ այն չափով կանխում են փորձարարական մկների կորագոլային ցնցումները, ինչպես նաև հայտնաբերվել են առավել ակտիվ միացություններ:

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES THIENO[2,3-B]THIOPYRANO[3,4-E]PYRIDINES

V. V. DABAEVA, M. R. BAGDASARYAN, I. A. DZHAGATSPANYAN,
I. M. NAZARYAN and A. G. HAKOBYAN

Scientific and Technological centre of Organic
and Pharmaceutical chemistry of NAS RA
26, Azatutyun Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

New condensed derivatives of thieno[2,3-b]thiopyrano[3,4-e]pyridine with various substituents at the 3-rd and 4-positions of the pyrimidine ring have been synthesized.

A study of the reaction of 3-phenoxy-carbonyl derivatives with amines showed that under the action of primary amines, cyclization occurs to form condensed thienopyrimidines, while using secondary amines, depending on the reaction conditions, different end-products are obtained.

The study of the anticonvulsant activity of condensed compounds found that all of them to some extent prevent the corazole convulsions of experimental mice and revealed the most active compound.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostani K., Austin M., Baichval V., Willardshen J.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v. 20, p. 2283.
- [2] Abdelhamid A.O., Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Gharab M.M., Abdel-Aziem A. // Phosp. Sulf. Sill., 2009, v. 184, p. 58.
- [3] Japan Patent 73 42, 271 (1972) // Chem. Abstrs., 1973, v.78, 29795j.
- [4] Guerrar F., Ronsisvalle G., Siracusa M.A. // Chim. Ind. (Milan), 1976, v. 58(6), p. 451.
- [5] Tornetta B., Siracusa M., Ronsisvalle G., Guerrera F. // Gazzetta Chim. Ital., 1978, v. 108(1-2), p. 57.
- [6] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 2015, №9, с. 17.
- [7] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Тадевосян А.А. // Хим.-фарм.ж., 2013, т. 47, №3, с. 12.
- [8] Пароникян Е.Г., Дашиян Ш.Ш., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 2016, т. 50, №5, с. 24.
- [9] Дашиян Ш.Ш., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм.ж., 2016, т. 50, №4, с. 15.
- [10] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р. // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с.525.
- [11] Дабаяева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д. // ХГС, 1997, т. 33, с. 665. [Chem. Heterocycl. Compd., 1997, v. 33, p. 741].
- [11] Vogel H.G., Vogel W.H. // Pharmacological Assays springer. Berlin and N.J., 1997, p. 246.
- [7] Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 1998, №39, с. 15.
- [8] Джагацпанян И.А., Асрян А.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1994, №1, с. 5.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 3-МЕТИЛПИРАЗОЛА ХЛОРАЦЕТОНИТРИЛОМ В СИСТЕМЕ NMO/H₂O И ГИДРОЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ИЗОМЕРОВ

Г. Б. ЗАКАРЯН

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

Поступило 18 V 2018

В работе удалось успешно решить проблему синтеза индивидуальных изомеров 3-метил- и 5-метилпиразол-1-илуксусной кислоты путем алкилирования 3-метилпиразола хлорацетонитрилом в системе N-метилморфолин-N-оксид/H₂O в присутствии поташа. Полученная в результате реакции смесь 3-метил- и 5-метилизимеров была разделена на индивидуальные вещества, которые далее были подвергнуты гидролизу.

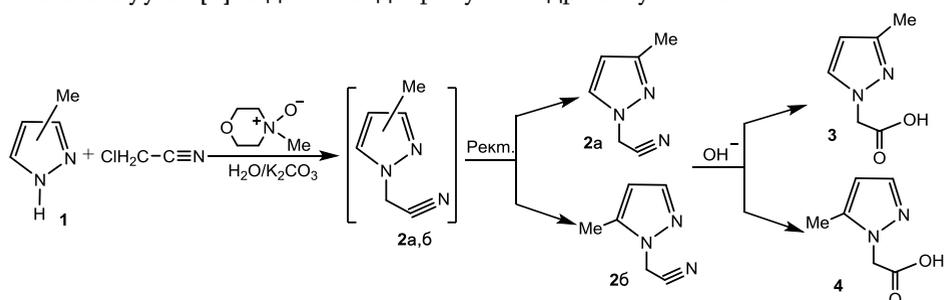
Библ. ссылок 10.

Одной из актуальных задач современной органической химии является получение индивидуальных функционально замещенных биологически активных соединений для использования их в медицине, биологии, сельском хозяйстве и в других областях. В этом плане химия 3-метилпиразола не в полной мере соответствует вышеуказанным требованиям, поскольку из-за естественного для системы таутомерного равновесия между 3-метил- и 5-метилпиразолами все реакции, протекающие по атому азота, неизбежно приводят к образованию смеси 1,3- и 1,5-изомерных пиразолов [1,2]. В случае, когда полученные соединения являются жидкостями, их, как правило, удается разделить [3-5]. Задача затрудняется, когда продукты реакции являются кристаллическими веществами, и тогда их разделить практически невозможно [6].

С целью синтеза индивидуальных изомеров 3-метил- и 5-метилпиразол-1-илуксусной кислоты (**3**, **4**) в работе [7] нами изучено алкилирование 3-метилпиразола (**1**) этиловым эфиром хлоруксусной кислоты

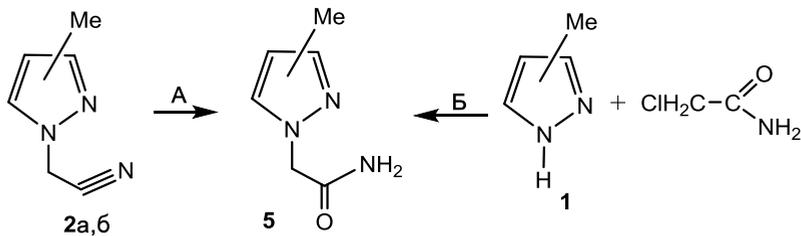
в условиях межфазного катализа. При алкилировании 3-метилпиразола (**1**), как и ожидалось, образуется смесь изомеров – этиловые эфиры 3(5)-метилпиразол-1-илуксусной кислоты, с выходом 60%. По данным спектров ЯМР ^1H , соотношение изомеров равно 3:2. Попытка их разделения фракционированием в вакууме (1 мм рт ст) не увенчалась успехом из-за частичного гидролиза (вероятно, под воздействием влаги воздуха), что и затрудняет их разделение. Ранее было показано, что вышеописанные эфиры легко гидролизуются водой при обычном нагревании [8].

Задачу, поставленную в настоящей работе, а именно, разделить образующиеся изомерные продукты алкилирования, удалось успешно решить путем алкилирования 3-метилпиразола хлорацетонитрилом. Полученные в результате реакции 2-[3(5)-метил-1-*H*-пиразол-1-ил]ацетонитрилы (**2a,б**) были разделены на индивидуальные вещества перегонкой в вакууме [3] и далее подвергнуты гидролизу по схеме:



В продолжение исследований реакций алкилирования азолов в системе N-метилморфолин – N-оксид(NMO) – вода [9-10] мы изучили алкилирование 3-метилпиразола (**1**) хлорацетонитрилом в указанной системе в присутствии поташа. Максимальные выходы соединений **2a,б** (55-60%) были достигнуты при соотношении реагентов 3-метилпиразол : хлорацетонитрил : K_2CO_3 – 1:3:2. Несмотря на то, что синтез прост в исполнении, выходы целевых продуктов **2a,б** не высоки. Показано, что процесс алкилирования 3-метилпиразола (**1**) в системе NMO/ H_2O необходимо проводить при температуре 60-65 $^\circ\text{C}$, поскольку при повышении температуры реакции до 80-90 $^\circ\text{C}$ увеличиваются выходы побочных продуктов. Во всяком случае, как показали наши опыты, невозможно исключить образование побочных продуктов, поскольку время алкилирования 3-метилпиразола достаточно велико – 48 ч.

Согласно нашим исследованиям, низкие выходы связаны с протеканием ряда побочных реакций. Во-первых, при алкилировании 3-метилпиразола (**1**) в присутствии избытка реагентов (хлорацетонитрил, K_2CO_3) из реакционной смеси выделен и охарактеризован амид 3(5)-метилпиразол-1-илуксусной кислоты (**5**), который может образоваться двумя путями – А и Б:



Путь А представляет собой гидролиз соединений **2a,б**, останавливающийся на стадии образования изомерных соединений **5**, а путь Б — алкилирование 3-метилпиразола хлорацетамидом, образующимся в условиях реакции продуктом гидролиза хлорацетонитрила.

Во-вторых, не исключено, что при действии поташа гидролиз соединений **2a,б** протекает полностью, и продукты в виде калиевых солей пиразолуксусной кислоты не выделяются и остаются в воде.

При разделении изомеров **2a,б** нам удалось выделить и охарактеризовать индивидуальные изомеры **2a** (3-CH₃) и **2б** (5-CH₃) методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

В ИК-спектре соединений **2a** и **2б** присутствуют полосы поглощения пиразольного кольца в областях 1520 (**2a**) и 1530 (**2б**) и нитрильной группы при 2100 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H соединения **2a** сигнал метильной группы наблюдается при 2.22 м.д., тогда как протоны метильной группы соединения **2б** проявляются при 2.37 м.д., т. е. сдвиг в сторону сильного поля для соединения **2a** составляет 0.15 м.д. Кроме того, в ЯМР ¹H спектре соединения **2б** сигнал кольцевого протона находится в более сильном поле 7.30 м.д. (1H, 3-H), чем аналогичный сигнал протона **2a** — 7.57 м.д. (1H, 5-H). Положения сигналов кольцевых протонов 4-H в вышеуказанных спектрах соединений **2a** и **2б** практически не отличаются (6.00 и 6.02 м.д.). В спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода изомера **2a** находятся в более слабом поле по сравнению с изомером **2б** (см. exper. часть).

NOESY эксперимент в изомере **2a** показал наличие ядерного эффекта Оверхаузера между протоном при атоме С-3 пиразольного кольца и протонами заместителя N-CH₂, а аналогичное взаимодействие в изомере **2б** отсутствует. Это свидетельствует о том, что изомер **2a** является 2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрилом.

Экспериментальная часть

2-[3(5)-Метил-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрил (2a, б). Смесь 8.2 г (0.1 моля) 3-метилпиразола, 22.5 г (0.3 моля) хлорацетонитрила, 27.5 г (0.2 моля) K₂CO₃ и 50 мл 50% водного раствора NMO интенсивно перемешивают при температуре 60-65°C в течение 48 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 50 мл воды и экстрагируют бензолом. Бензольный слой отделяют и удаляют при пониженном давлении. На следую-

ший день отфильтровывают образовавшиеся кристаллы соединения **5**. Выход 1.2 г (8.6%), т. пл. 245°C (из воды). Найдено, %: С 51.82; Н 6.29; N 30.45. $C_6H_9N_3O$. Вычислено, %: С 51.79; Н 6.47; N 30.21. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (кольцо), 1680 (C=O), 3100-3500 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 2.20 с (3H, 3-CH₃), 2.52 с (3H, 5-CH₃), 5.22 с (2H, NCH₂), 5.25 с (2H, NCH₂). 6.0 д (1H, 4H, $J = 1.6$), 6.02 д (1H, 4H, $J = 2.2$), 7.12 д (1H, 3H, $J = 1.6$), 7.20 д (1H, 5H, $J = 2.2$), 7.41 уш.с (1H, NH₂), 7.61 уш.с (1H, NH₂).

После фильтрации остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход смеси соединений **2а,б** 7.8 г (65%), т. кип. 98-100°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.502. По данным ЯМР ¹H, соотношение изомеров составляет 2.5:1. Найдено, %: С 59.29; Н 5.80; N 34.92. $C_6H_7N_3$. Вычислено, %: С 59.50; Н 5.78; N 34.71.

Для разделения смеси изомеров **2а,б** использована ректификационная колонка (длина колонки 30 см, ширина 4 см), заполненная металлической насадкой. Температура верха колонки 105-110°C, температура куба 140-150°C. R = 7 (флаговое число). В куб колонки загружают 120 г смеси изомеров **2а,б**. После разделения получают: а) 40.0 г соединения **2а** с т. кип. 95-96°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.500, (чистота по ГЖХ 97.8%). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 2.22 с (3H, CH₃); 5.20 с (2H, NCH₂), 6.00 д (1H, 4H, $J = 2.2$), 7.57 д (1H, 5H, $J = 2.2$). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.8 (CH₃); 38.3 (CH₂); 105.5 (4-CH); 114.6 (C≡N); 130.7 (5-C), 148.6(3-C). б) 20.0 г соединения **2 б** с т. кип. 105-107°C (1 мм рт ст), n_D^{20} 1.5080, (чистота по ГЖХ 96.5%). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 2.37 с (1H, 5-CH₃); 5.24 с (2H, NCH₂), 6.02 уш.с (1H, 4H), 7.30 д (1H, 3H, $J = 1.6$). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.1(CH₃); 36,55 (CH₂); 105.6 (4-CH); 114.18 (C≡N); 130.9 (5-C), 138.7 (3-C)

2-(3-Метил-1-Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота (3). Смесь 6.0 г (0.05 моля) 2-(3-метил-1-Н-пиразол-1-ил) ацетонитрила (**2а**) и 5.6 г (0.1 моля) едкого калия в 20 мл воды нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч до прекращения выделения аммиака. После охлаждения раствор экстрагируют хлороформом, водный слой нейтрализуют соляной кислотой до нейтральной реакции. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из смеси вода:спирт (1:2). Выход 4.5 г (65%), т. пл. 149-150°C. Найдено, %: С 51.68; Н 5.53; N 20.21. $C_6H_8N_2O_2$. Вычислено, %: С 51.42; Н 5.71; N 20.00. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1520 (кольцо), 1680 (C=O), 3200-3400 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., Γ : 2.19 с (3H, 3-CH₃), 4.70 с (2H, NCH₂). 5.38 д (1H, 4H, $J = 2.2$), 7.2 д (1H, 5H, $J = 2.2$), 12.60 уш.с (1H, COOH).

2-(5-Метил-1-Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота (4). Аналогично предыдущему опыту из 6.0 г (0.05 моля) нитрила (**2б**) получают 4.0 г (60%) соединения **4**, т. пл. 120-121°C (вода:спирт, 1:2). Найдено, %: С 51.28; Н 5.91; N 19.98. $C_6H_8N_2O_2$. Вычислено, %: С 51.42; Н 5.71; N 20.00. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (кольцо), 1680 (C=O), 3200-3400 (COOH). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\gamma$: 2.22 с (3H, 5- CH_3), 4.73 с (2H, NCH_2). 5.98 д (1H, 4H, $J = 1.8$), 7.4 д (1H, 5H, $J = 1.8$), 12.60 уш.с (1H, COOH).

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Termo Nicoletion Nexus" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений записаны на спектрометре Varian "Mercury-300 VX" (300 и 75 $M\Gamma\gamma$, соответственно) при температуре 300 К в растворе $\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$ 1:3 (внутренний стандарт — ТМС). Время смешивания в эксперименте NOESY-1 1 с. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполнен на приборе "ДС MS Bruker EM640S". Элементный анализ выполнен в РАУ на приборе "Eurovector EA 3000". Температуры плавления определены на столике "Boetius".

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии Минобрнауки России на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ и при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта №15 Т — 1Д 348.

3-ՄԵԹԻԼՊԻՐԱԶՈՒԻ ԱԿԻԼԱՅՈՒՄԸ ՔԼՈՐԱՅԵՏՏՈՆԻՏԻԲԻԼՈՎ N-ՄԵԹԻԼՄՈՐՓՈՒԻՆ-N-ՕՔՍԻՂ/H₂O ՆԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԵՎ ՍՏԱՅՎԱԾ ԱՌԱՆՁԻՆ ԻԶՈՄԵՐՆԵՐԻ ՏԻՐՈՒԽԶԸ

Գ. Բ. ԶԱՔԱՐՅԱՆ

Ներկայացված աշխատանքում հաջողությամբ իրականացվել է 3-մեթիլպիրոզոլի ալկիլացումը քլորացետոնիտրիլով $\text{NMO}/\text{H}_2\text{O}$ (N-մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդ/ջուր) համակարգում K_2CO_3 -ի ներկայությամբ: Ուսումնասիրվել են ռեակցիայի ընթացքի վրա ազդող մի շարք գործոններ: Վերջանյութերի ելքերը կազմել են 55-60%՝ կողմնակի արգասիքներ առաջանալու պատճառով:

Քանի որ 3-մեթիլ- և 5-մեթիլպիրոզոլները գտնվում են տառտոմբը հավասարակշռության մեջ, այդ պատճառով էլ վերջիններիս ալկիլացման արգասիքներն իրենցից ներկայացնում են երկու իզոմերների խառնուրդ 3:2 հարաբերակցությամբ:

Բազմատիման թորման եղանակով հաջողվել է բաժանել ստացված իզոմերները միմյանցից: Ջրա-հիմնային հիդրոլիզի միջոցով հաջողվել է ստանալ 3-մեթիլ- և 5-մեթիլպիրոզոլ քացախաթթվի առանձին իզոմերները:

ALKYLATION OF 3-METHYLPYRAZOLE WITH CHLOROACETONITRILE IN THE SYSTEM OF N-METHYLMORPHOLINE-N-OXIDE/H₂O AND HYDROLYSIS OF INDIVIDUAL ISOMERS

G. B. ZAKARYAN

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

In the described work the alkylation of 3-methyl pyrazole with chloroacetonitrile in the system of N-methylmorpholine-N-oxide/H₂O in the presence of K₂CO₃ was successfully implemented.

We have studied various factors affecting the reaction process. The yields of products were 55-60% due to the emergence of side effects.

Since 3-methyl- and 5-methylpyrazoles were in tautomeric equilibrium, their alkylated products were a mixture of two isomers at the ratio of 3:2.

With multilevel distillation mode, we have succeeded in separating the formed isomers from each other that subsequently were subjected to water-based hydrolysis providing successful formation of individual isomers of 3-methyl- and 5-methylpyrazole acetic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дарбинян Э.Г., Мацюян С.Г. // Арм. хим. ж., 1984, т. 37, вып. 3, с. 153.
- [2] Elquero J., Jacquier R., Tarrado D., Honд Sund M., Tien Duc. N. // Bull. Soc. Chem. France, 1960, p. 293.
- [3] Аттарян О.С., Элиазян Г.А., Асратян Г.В., Паносян Г.А., Дарбинян Э.Г., Мацюян С.Г. // Арм. хим. ж., 1986, т. 39, вып. 8, с. 511.
- [4] Аттарян О.С., Балтаян А.О., Сагателян Р.Е., Тагмазян К.Ц. // ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 1, с. 144. O.S. Attaryan, A.O. Baltayan, R.E. Sagatelyan, K.Ts. Takmazyan, 2008, v. 78, №1, p. 136. DOI: 10.1134/S1070363208010234.
- [5] Аттарян О.С., Балтаян А.О., Мацюян С.Г. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №4, с. 68.
- [6] Дарбинян Э.Г., Мацюян М.Г., Оганесян К.Г., Митардждаян Ю.Б., Саакян А.А., Мацюян С.Г. / А.с. 688499 СССР. БИ, 1979, 36.
- [7] Рстакиян В.И., Акоюн А.Э., Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 8, с. 1397. V.I. Rstakyan, A.E. Hakobyan, G.B. Zakaryan, S.S. Hayotsyan, H.S. Attaryan, G.V. Asratyan, 2014, v. 84, №8, p. 1641. DOI: 10.1134/S1070363214080350.
- [8] Бадалян К.С., Асратян А.Г., Аттарян О.С. // ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 5, с. 876. K.S. Badalyan, A.G. Asratyan, O.S. Attaryan, 2012, v. 82, №5, p. 946. DOI: 10.1134/S107036321205026X.
- [9] Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В. // ЖОХ, 2015, т. 85, с. 1212. G.B. Zakaryan, S.S. Hayotsyan, H.S. Attaryan, G.V. Hasratyan, 2015, v. 85, №7, p. 1773. DOI: 10.1134/S1070363215070348.
- [10] Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. // ХГС, 2016, т. 52, вып. 4, с. 253. G.B. Zakaryan, S.S. Hayotsyan, A.G. Ayvazyan, R.A. Tamazyan, H.A. Panosyan, G.G. Danagulyan, H.S. Attaryan, 2016, v. 52, №4, p. 253. DOI: 10.1007/S1059301618702.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

UDC 548.737+541.124+547.314

SYNTHESIS AND PECULIARITIES IN THE REACTION OF CYCLOHEX-2-ENYLTRIPHENYLPHOSPHONIUM BROMIDE WITH SH- AND NH-CONTAINING COMPOUNDS

Among numerous transformations of organophosphorus compounds the reactions of phosphonium salts, particularly their α,β -unsaturated representatives with NH-, SH-, OH-, PH- and CH-acids are of definite interest [1-7]. The subject of our scientific research is cyclohex-2-enyltriphenylphosphonium bromide (**1**) synthesized by interaction of triphenylphosphine with cyclohex-2-enylbromide in boiling benzene. It should be noted that for the first time the mentioned phosphonium salt was obtained by McIntosh and Stevens in acetonitrile [8]. The authors note that the mentioned synthesis in benzene results in complete decomposition of the stated salt, which we did not observe.

According to the RSA data, phosphonium salt **1** has the following structure:

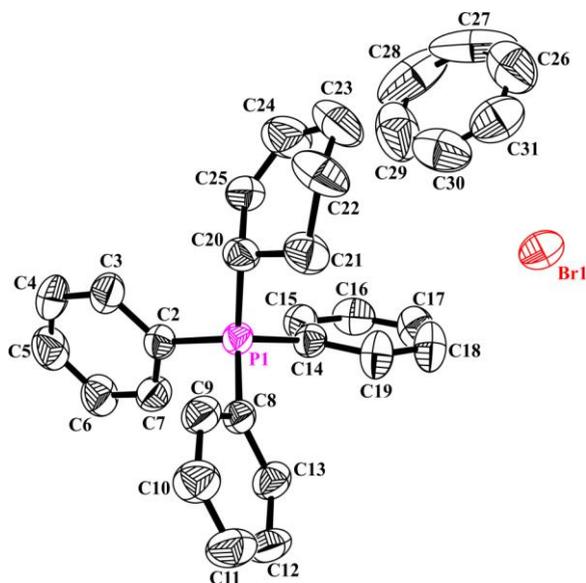


Fig. The molecular structure of compound **1** with thermal displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level.

The diffraction measurements were carried out at room temperature on a Enraf-Nonius CAD-4 autodiffractometer (graphite monochromator, Mo-K α radiation, $\theta/2\theta$ -scan). The monoclinic unit cell parameters were measured and refined using the diffraction angles of 24 reflections ($11.9 < \theta < 15.0$). The structure were solved by direct method and refined using the software package SHELXTL [9]. The absorption correction was made by psi-scan method [10]. All non-hydrogen atoms were refined in anisotropic approximation by full-matrix least squares methods. The hydrogen atoms were positioned geometrically and refined using riding model, with C-H=0.93-0.97, $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$.

Crystallographic and experimental data are listed in table. The full crystallographic data in CIF format available free of charge via internet at: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/>, deposition number: CCDC 1847884.

Table

Crystallographic and experimental data

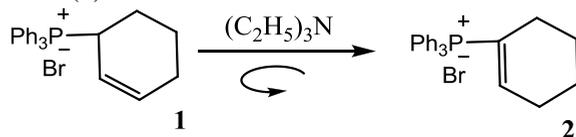
Crystal Data	
Formula	C ₂₄ H ₂₄ P ⁺ , Br ⁻ , C ₆ H ₆
Formula Weight	501.41
Crystal System	Monoclinic
Space group	Cc
a, b, c [Å]	16.662(3), 9.870(2), 16.475(3)
α, β, γ [deg.]	90, 109.67(3), 90
V [Å ³]	2551.3(10)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.305
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ [mm ⁻¹], T _{min} , T _{max}	1.689, 0.34958, 0.46885
F(000)	1040
Crystal Size [mm]	0.30x0.26x0.20
Data Collection	
Temperature (K)	293(2)
Radiation [Å]	MoK α 0.71073
$\theta_{\text{min}}, \theta_{\text{max}}$ [Deg]	2.4, 30.0
Dataset	-23 \leq h \leq 23; 0 \leq k \leq 13; -23 \leq l \leq 23
Tot., Uniq. Data, R(int)	7652, 7422, 0.014
Observed data [I > 2.0 σ (I)]	5291
Refinement	
Nref, Npar	7422, 289
R, wR2, S	0.0421, 0.1045, 1.01

The molecular structure of the compound **1** is shown in Fig.

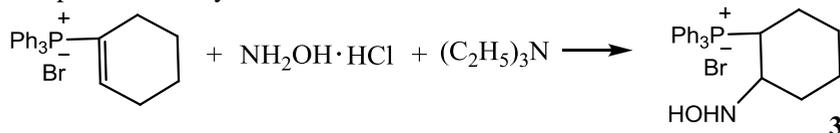
X-ray diffraction studies showed that in the crystal lattice of the investigated compound, beside of basic compound ($C_{24}H_{24}P^+$, Br^-), the solvent molecule benzene is present as well. The results of X-ray diffraction analysis showed that in compound **1** the positive charge on the phosphorus atom is compensated by the negative charge of the bromine ion. In the molecule of the compound **1** all phenyl rings are perfectly planar, the maximum deviation of atoms from mean-squared plane not exceeding 0.0213(2). The cyclohexene ring shows well expressed “half-chair” conformation. The four atom (C20, C23, C24, C25) of the ring lie in the same plane and atoms C21 and C22 out of plane are shifted on 0.3663(2)Å and -0.3481(2)Å respectively. The molecule has a chiral center at C20 atom. According to results of structure determination only the molecules of *L*-configuration are present in crystal structure.

In the three-dimensional packing of molecules, intermolecular interactions are mainly described by van der Waals forces.

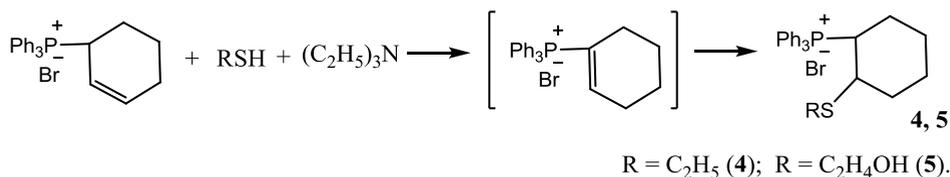
First, phosphonium salt **1** under the action of triethylamine in acetonitrile solution was transformed into α,β -unsaturated isomer, cyclohex-1-enyltriphenylphosphoniumbromide (**2**).



However, contrary to our expectations, our first attempts to involve phosphonium salt **2** into reactions with such reactive OH-, NH- and PH-containing compounds as ethanol, diethylamine, phenyl-, benzylhydrazines and diethylphosphite, were not successful. It should be also noted that the initial phosphonium salt **2** is completely returned. Unlike this, we managed to realize addition of hydroxylamine to phosphonium salt **2** in the presence of triethylamine at room temperature. The yield of resultant 1:1 adduct **3** was about 44%.



Analogically we have realized nucleophilic addition of ethyl- and β -hydroxyethyl-mercaptans in the presence of triethylamine to phosphonium salt **1**, which is potential α,β -unsaturated phosphonium salt **2**; reagents being at a 1:2:1 ratio. As a result of reactions realized, 1:1 adducts **4** and **5** were obtained in 82.5% and 92.4% yields, correspondingly. By realization of the same reactions at 1:1:1 ratio of reagents, half quantity of the initial phosphonium salt returns without any transformation.



Thus, based on the conducted research we may conclude that contrary to linearly built α,β -unsaturated phosphonium salts, cyclohex-1-enyltriphenylphosphonium bromide is less reactive with respect to A-H compounds, possibly because of the structural peculiarities.

Experimental part

^1H , ^{13}C and ^{31}P spectra were recorded on a Varian "Mercury" in $\text{DMSO-}d_6:\text{CCl}_4$ (1:3) at 300 MHz and 121 MHz, using TMS and 85% H_3PO_4 as internal standards, respectively.

Cyclohex-2-enyltriphenylphosphonium bromide (1). The solution of 8.6 g (33 mmol) of triphenylphosphine and of 5.3 g (33 mmol) of cyclohex-2-enylbromide in 50 ml benzene was refluxed for 15 h. The precipitated phosphonium salt was filtered, washed with benzene, abs. ether and dried in a vacuum. 12 g (86%) of phosphonium salt **1** with m.p. 222-224 °C was obtained. Found, %: Br 18.75. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrP}$. Calc., %: Br 18.91. ^1H NMR, δ , p.p.m, Hz: 1.51 - 2.38 (m, 6H, 3x CH_2); 5.6 - 5.78 (m, 2H, $\text{P}^+\text{CH}=\text{CH}$); 6.03-6.16 (m, 1H, $\text{P}^+\text{CHCH}=\text{CH}$); 7.69-8.0 (m, 15H, Ph_3P^+). ^{13}C NMR, δ , p.p.m, Hz: 19.73 (d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=10.0$); 22.02 (d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=2.3$); 23.54 (d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=2.5$); 29.72 (d, CH, $J_{\text{pc}}=48.0$); 117.08 (d, CH, $J_{\text{pc}}=83.0$); 117.89 (d, CH, $J_{\text{pc}}=5.9$); 129.77 (d, CH, $J_{\text{pc}}=12.2$); 133.65 (d, CH, $J_{\text{pc}}=9.3$); 134.3 (d, CH, $J_{\text{pc}}=2.8$); 134.77 (d, CH, $J_{\text{pc}}=11.7$). ^{31}P NMR: δ 26.65 (s).

Cyclohex-1-enyltriphenylphosphonium bromide (2). To a solution of 2 g (4.7 mmol) of phosphonium salt **1** in 15 ml acetonitrile 0.48 g (4.7 mmol) of triethylamine was added and the solution was stirred at room temperature for 12 h. The solvent was evaporated and residue was washed with benzene, abs. ether and dried in a vacuum. 1.8 g (90%) of phosphonium salt **2** with m.p. 187-188°C was obtained. Found, %: Br 18.63. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrP}$. Calc., %: Br 18.91. ^1H NMR, δ , p.p.m, Hz: 1.78 - 1.93, 2.01-2.31, 2.44-2.57 (m, 8H, 4x CH_2); 6.78 (d.d, 1H, $=\text{CH}$, $J_{\text{HH}}=6.78$, $J_{\text{PH}}=22.8$); 7.69 - 7.98 (m, 15H, Ph_3P^+). ^{13}C NMR, δ , p.p.m, Hz: 19.92 (d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=1.9$); 21.41(d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=8.5$); 25.80 (d, CH_2 , $J_{\text{pc}}=8.9$); 27.88 (d, CH, $J_{\text{pc}}=15.0$); 116.70(d, CH, $J_{\text{pc}}=88.0$); 117.83(d, CH, $J_{\text{pc}}=78.8$); 129.98 (d, CH, $J_{\text{pc}}=12.6$); 133.97(d, CH, $J_{\text{pc}}=10.2$); 134.59 (d, CH, $J_{\text{pc}}=2.9$); 155.11(d, CH, $J_{\text{pc}}=7.9$). ^{31}P NMR, δ , p.p.m: 23.76 (s).

2-Hydroxyaminocyclohexyltriphenylphosphonium bromide (3). To a suspension of 0.21 g (1.9 mmol) hydroxylamine hydrochloride and 0.19 g (1.9 mmol) triethylamine in 10 ml chloroform a solution of 0.8 g (1.9 mmol) of phosphonium salt **2** in 10 ml chloroform was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h and was washed with water. Organic layer was dried and chloroform evaporated. By fraction recrystallization from ethylacetate:acetonitrile (5:1) 0.38 g (44%) of phosphonium salt **3** with m.p. 145-146°C was obtained. Found, %: Br 17.93. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrNOP}$. Calc.,%: Br 17.54. ^1H NMR, δ , p.p.m.: 1.22-1.83 (m, 8H, 4x CH_2); 4.42-4.54 (m, 1H, CHN); 5.36-5.42 (m,

1H, CHP); 6.93 (br.s., 1H, NH); 7.6– 8.03 (m, 15H, Ph₃P⁺). ³¹P NMR, δ, p.p.m: δ 31.24 (s). 0.4 g (50%) of the initial phosphonium salt **2** was returned.

2-Ethylsulphanyl cyclohexyltriphenylphosphonium bromide (4). A solution of 1.5 g (3.5 mmol) of phosphonium salt **1**, 0.44 g (7.0 mmol) of ethylmercaptane and 0.36 g (3.5 mmol) of triethylamine in 15 ml chloroform was stirred at room temperature for 13 h. The solvent was evaporated and residue was washed with benzene, abs. ether and dried in a vacuum. 1.4 g (82.5%) of phosphonium salt **4** with m.p. 148-150°C was obtained. Found, %: Br 16.73. C₂₆H₃₀BrPS. Calc., %: Br 16.49. ¹H NMR, δ, p.p.m, Hz: 0.9 (t, 3H, CH₃, J_{HH} =7.4); 1.5-1.68, 1.73-1.91, 2.22-2.38 (m, 8H, 4x CH₂); 1.92-2.2 (m, 2H, CH₂S); 3.39-3.46 (m, 1H, CHS); 5.12-5.22 (m, 1H, CHP); 7.62– 8.02 (m, 15H, Ph₃P⁺). ³¹P NMR, δ, p.p.m: 29.89 (s).

2-Hydroxyethylsulphanyl cyclohexyltriphenylphosphonium bromide (5). A solution of 0.8 g (1.9 mmol) of phosphonium salt **1**, 0.3 g (3.8 mmol) of 2-hydroxyethylmercaptane and 0.19 g (1.9 mmol) of triethylamine in 10 ml chloroform was stirred at 60°C for 8 h. The solvent was evaporated and residue was washed with benzene, abs. ether and dried in a vacuum. 0.88 g (92.4%) of phosphonium salt **5** with m.p. 255-256°C was obtained. Found, %: Br 16.23. C₂₆H₃₀BrOPS. Calc., %: Br 15.97. ¹H NMR, δ, p.p.m, Hz: 1.22-1.85 (m, 8H, 4x CH₂); 1.99-2.28 (m, 3H, CHSCH₂); 3.09-3.22 (m, 2H, OCH₂); 4.48 (t, 1H, OH, J_{HH} =6.8); 4.51-4.68 (m, 1H, Ph₃P⁺CH); 7.65-7.87 (m, 9H, Ph₃P⁺); 7.91-8.0 (m, 6H, Ph₃P⁺). ¹³C NMR, δ, p.p.m, Hz: 24.46 (d, CH₂, J_{pc} =2.5); 24.55 (d, CH₂, J_{pc} =13.8); 25.078 (d, CH₂, J_{pc} =2.6); 28.78 (d, CH₂, J_{pc} =2.4); 34.016 (s, CH₂); 34.59 (d, CH, J_{pc} =10.0); 35.48 (d, CH, J_{pc} =48.2); 59.77 (s, CH₂); 119.02 (d, CH, J_{pc} =89.0); 129.50 (d, CH, J_{pc} =12.5); 133.386 (d, CH, J_{pc} =10.3); 133.754 (d, CH, J_{pc} =2.8). ³¹P NMR, δ, p.p.m: 29.09 (s).

All the relativities are made on the basis of double resonance.

ՏՐԻՖԵՆԻԼՅԻՎԼՈՆՏԵՔՍ-2-ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԲՐՈՄԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՏԻՆԻՍԻՆԻՆԻՆԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԸ ՍՈՒՑՎԵԼ ԵՎ ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԲՐՈՄԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՏԻՆԻՍԻՆԻՆԻՆԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԸ ԿԱՌՈՆԳՎԱԾՔԱՅԻՆ ԱՆԱԼԻԳՐ: ՏՐԻՖԵՆԻԼՅԻՎԼՈՆՏԵՔՍ-2-ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԲՐՈՄԻԴԻ ԵՎ ՏԻՆԻՍԻՆԻՆԻՆԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԸ ԿԱՌՈՆԳՎԱԾՔԱՅԻՆ ԱՆԱԼԻԳՐ: ԻՐԱԿԱՆԱԳՎԵԼ ԵՎ ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԲՐՈՄԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՏԻՆԻՍԻՆԻՆԻՆԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԸ ԿԱՌՈՆԳՎԱԾՔԱՅԻՆ ԱՆԱԼԻԳՐ: ԻՐԱԿԱՆԱԳՎԵԼ ԵՎ ԵՆԻԼՖՈՍՖՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԲՐՈՄԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՏԻՆԻՍԻՆԻՆԻՆԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԸ ԿԱՌՈՆԳՎԱԾՔԱՅԻՆ ԱՆԱԼԻԳՐ:

Մ. Ժ. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Ծ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԻԶԱՆՉՅԱՆ, Լ. Վ. ԴԵՐՉՅԱՆ, Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ և Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

Առաջին անգամ տրիֆենիլցիկլոհեքս-2-ենիլֆոսֆոնիոնիումային բրոմիդի պրոտոտորոպ իզոմերիզացիայով տրիէթիլամինի ներկայութեամբ ստացվել է տրիֆենիլցիկլոհեքս-1-ենիլֆոսֆոնիոնիումային բրոմիդ: Իրականացվել է տրիֆենիլցիկլոհեքս-2-ենիլֆոսֆոնիոնիումային բրոմիդի ռենտգեն կառուցվածքային անալիզը: Տրիֆենիլցիկլոհեքս-1-ենիլֆոսֆոնիոնիումային բրոմիդի և հիդրօքսիլամինի, ինչպես նաև էթիլ-, 2-հիդրօքսիէթիլմերկապտանների փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել են 1:1 համապատասխան միացման արգասիքներ:

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ ТРИФЕНИЛЦИКЛОГЕКС-2-ЕНИЛФОСФОНИЙ БРОМИДА С SH- И NH-СОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

**М. Ж.ОВАКИМЯН, Г. Ц. ГАСПАРЯН, А. С. ПОГОСЯН, А. С. БИЧАХЧЯН,
Л. В. ДЕРДЗЯН, Р. А. ТАМАЗЯН, А. Г. АЙВАЗЯН**

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

Впервые прототропной изомеризацией трифенилциклогекс-2-енилфосфоний бромида в присутствии триэтиламина получен трифенилциклогекс-1-енилфосфоний бромид. Взаимодействием трифенилциклогекс-1-енилфосфоний бромида с гидроксиламином, этил- и 2-гидроксиэтилмеркаптанами синтезированы соответствующие продукты присоединения.

REFERENCES

- [1] *Patricia Tarpey Keough, Martin Grayson // J. Org. Chem.*, 1964, v. 29, №3, p. 631.
- [2] *Plenat F., Benmamara A.C., Chiche L., Christol H. // Phosphorus and sulfur*, 1986, v. 26, p. 39.
- [3] *Cristau H.J., Chiche L., Plenat F. // Synthesis*, 1986, №1, p. 56.
- [4] *Grigoryan M.R. // Rus.J.Gen.Chem.*, 2014, v. 84, p. 443.
- [5] *Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Grigoryan M.R. // Chem. J. of Armenia*, 2014, v 67, №1, p. 59.
- [6] *Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Grigoryan M.R. // Chem. J. of Armenia*, 2014, v. 67, №2-3, p. 224.
- [7] *Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Bichakhchyan A.S., Pogosyan A.S., Kinoyan F.S., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. // Rus.J.Gen.Chem.*, 2014, v. 84, p. 944.
- [8] *Mcintosh J.M., Steevensz R.S. // Can.J.Chem.*, 1977, v. 55, p. 2442.
- [9] *Sheldrick G.M. // "Crystal structure refinement with SHELXL"*, Acta Cryst., 2015, с. 71, p. 3.
- [10] *North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // Acta Cryst.*, 1968, A 24, p. 351.

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

**M. Zh. OVAKIMYAN
G. Ts. GASPARYAN
A. S. POGHOSYAN
A. S. BICHAKHCHYAN
L. V. DARDZYAN
R. A. TAMAZYAN
A. G. AIVAZYAN**

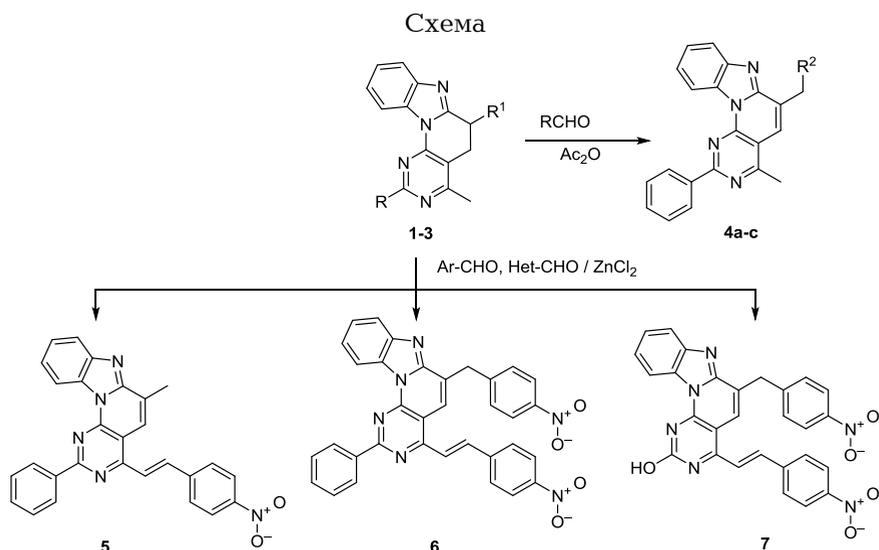
Поступило 11 VI 2018

СИНТЕЗ ПРОТЯЖЕННЫХ π -КОНЬЮГИРОВАННЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ БЕНЗО[4',5']ИМИДАЗО[2',1':6,1]ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИНА

Ранее одним из нас [1] был разработан принципиально новый метод конструирования гетероциклической системы бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина [2,3], позволивший вводить в гетероцикл метильные и метиленовые группы.

Присутствие в π -дефицитном гетероцикле указанных групп создает дополнительные возможности модификации и функционализации, путем ее конденсации с карбонильными соединениями, с образованием протяженных π -конъюгированных систем.

В настоящем сообщении нами описаны реакции конденсации 4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (**1**), соответствующего (*RS*)-4,6-диметилпроизводного **2** и 4-метил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ола (**3**) с ароматическими альдегидами и тиофен-2-карбальдегидом в различных экспериментальных условиях по приведенной ниже схеме.



1: R = Ph, R¹ = H; **2**: R = Ph, R¹ = Me; **3**: R = OH, R¹ = H; **4a-c**: R² = Ph (**a**), 4-(OCH₂Ph)C₆H₄ (**b**), тиофен-2-ил (**c**).

Установлено, что конденсация по 4-метильной и 6-метиленовой группам в замещенных 5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1': 6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинах с ароматическими и гетероароматическими альдегидами протекает в различных условиях. Так, при кипячении в уксусном ангидриде конденсация 6-метиленовой группы в соединении **1** с альдегидами, по-видимому, протекает в две стадии, в результате чего первоначально образовавшееся 6-бензилиденное производное претерпевает 1,3-прототропный сдвиг с перемещением двойной связи из экзотрициклического положения в кольцо и образованием полностью сопряженных 6-арил(гетерил)-4-метилпроизводных 2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов **4a-c**.

Указанный ход реакции подтвержден ЯМР ¹H спектроскопией соединения **4c**. В пользу внутрициклического положения двойной связи свидетельствует следующее:

1) область проявления сигнала протона H⁵ (7.87 м.д.), что характерно для ароматических структур и не присуще протонам олефиновой двойной связи;

2) не менее важно, что для этого протона наблюдается ЯЭО как с протонами метиленовой, так и метильной групп, причем с метильной группой этот эффект выражен сильнее.

И наконец, строение 6-бензилпроизводного **4a** доказано также рентгеноструктурным анализом.

Важно, что в этих условиях 4-метильная группа всех исследованных соединений **1-3** не вступает в реакции конденсации с указанными ароматическими альдегидами.

Показано также, что метильная группа, находящаяся в положении 4 гетероциклов **1-3** вступает в реакцию только в условиях сплавления с альдегидами в присутствии ZnCl₂, причем в случае соединений **1** и **3** в реакцию вовлекаются одновременно оба нуклеофильных центра — 4-метильная и 6-метиленовая группы, с образованием продуктов дизамещения.

Как и ожидалось, 5-метиленовая группа исследованных тетрациклов **1-3** и 6-метильная группа диметилпроизводного **2** ни в одном из описанных условий не конденсируются с отмеченными альдегидами.

Реализованные реакции создают широкие возможности для селективного получения моно- и биспроизводных бензо[4',5']имидазо[2',1', 6,1]пиридо[2,3-d]пиримидинов с протяженными цепями π-сопряжения для последующих прикладных исследований.

Исследование выполнено в Российской-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Nicolet Avatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian "Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинах марки "Silufof UV-254" в системе дихлорэтан–гексан (1:3), проявитель – пары йода. Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе (Euro EA 3000 / Eurovektor, Италия/).

Общая методика получения 6-замещенных бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидинов (4а-с). Смесь 0.01 моля 4-метил-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидина (1) [1] и 0.02 моля соответствующего альдегида кипят в 30 мл уксусного ангидрида 8 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Полученные соединения далее очищают перекристаллизацией из ДМФА.

6-Бензил-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (4а). Выход 45.3%, т. пл. 218-220°C, R_f 0.4. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1622, 1597 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.83 с (3H, CH₃); 4.38 уш.с (2H, CH₂); 7.21 тт (1H, $J=7.3$, $J=1.4$, Ar); 7.28-7.34 м (2H, Ar); 7.47-7.61м (7H, Ar); 7.88 уш.т (1H, $J=1.0$, =CH); 7.90-7.95 м (1H, Ar); 8.49-8.56 м (2H, Ar); 9.01-9.07 м (1H, Ar). Найдено, %: С 80.86; Н 4.98; N 13.88. C₂₇H₂₀N₄. Вычислено, % : С 80.98; Н 5.03; N 13.99.

6-(4-Бензилоксибензил)-4-метил-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]-пиримидин (4б). Выход 44.5%, т. пл. 220-222°C, R_f 0.45. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1598, 1573 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.85 с (3H, CH₃); 4.31 уш.с (2H, CH₂); 5.05 с (2H, OCH₂); 6.92-6.97 м (2H, *para*-C₆H₄); 7.25-7.44 м (7H, Ar); 7.54-7.63 м (5H, Ar); 7.87 т ($J=1.0$, =CH); 7.92-7.97 м (1H, C₆H₄); 8.52-8.57 м (2H, C₆H₅); 9.05-9.11 м (1H, C₆H₄). Найдено, %: С 80.56; Н 5.08; N 10.98. C₃₄H₂₆N₄O. Вычислено, %: С 80.61; Н 5.17; N 11.06.

4-Метил-6-(тиенилметил)-2-фенилбензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (4с). Выход 44.5%, т. пл. 198-200°C, R_f 0.46. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1623, 1599 (C=C–C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.81 с (3H, CH₃); 4.57 уш.с (2H, CH₂); 6.98 дд (1H, $J=5.1$, $J=3.5$, H⁴ тиофен); 7.11 уш.дд (1H, $J=3.5$, $J=1.2$, H³ тиофен); 7.36 дд (1H, $J=5.1$, $J=1.2$, H⁵ тиофен); 7.52-7.61 м (5H, Ar); 7.90 уш.с (1H, =CH); 7.90-7.96 м (1H, Ar); 8.48-8.54 м (2H, *ortho*-C₆H₅); 8.98-9.04 м (1H, Ar). Найдено, %: С 73.66; Н 4.38; N 13.68; S 7.76. C₂₅H₁₈N₄S. Вычислено, %: С 73.87; Н 4.46; N 13.78; S 7.89.

Общая методика получения стирилпроизводных 5-7. Смесь 0.01 моля соответствующих тетрациклов **2** [1] или **3** [1], 0.02 моля ароматического альдегида и 0.02 моля безводного $ZnCl_2$ нагревают при 170-180 °С на бане Вуда 3-4 ч. После охлаждения остаток растирают со спиртом, отфильтровывают и сушат. Полученные соединения далее очищают перекристаллизацией из ДМФА. Для получения производного **5** берут по 0.01 моля альдегида и $ZnCl_2$.

6-Метил-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-2-фенил-5,6-дигидробензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (5). Выход 56.2%, т. пл. 310°С, R_f 0.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620, 1597 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 2.76 д (3H, $J=1.0$, CH_3); 7.53-7.67 м (5H, Ar); 7.90-7.94 м (1H, Ar); 8.20-8.25 м (2H); 8.29-8.34 м (2H, $C_6H_4NO_2$); 8.40 д (1H, $J=15.4$, $\underline{CH=CH}$); 8.43 уш. (1H, $\underline{CH=CCH_3}$); 8.44 д (1H, $J=15.4$, $CH=\underline{CH}$); 8.70-8.75 м (2H, орто- C_6H_5); 9.16-9.20 м (1H, Ar). Найдено, %: C 73.47; H 4.82; N 15.28. $C_{28}H_{19}N_5O_2$. Вычислено, %: C 73.51; H 4.91; N 15.31.

6-(4-Нитробензил)-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]-2-фенилбензо[4',5']имидазо-[2',1',6,1]пиридо[2,3-d]пиримидин (6). Выход 51.5%, т. пл. 310°С, R_f 0,44. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1666, 1595 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц: 4.56 уш.с (2H, CH_2); 7.54-7.70 м (5H, Ar); 7.75-7.80 м (2H, пара- C_6H_4); 7.92 уш.д (1H, $J=8.0$, C_6H_4); 8.13-8.18 м (2H, пара- C_6H_4); 8.20-8.25 м (2H, пара- C_6H_4); 8.29-8.34 м (2H, пара- C_6H_4); 8.38 д (1H, $J=15.4$, $\underline{CH=CH}$); 8.47 д (1H, $J=15.4$, $CH=\underline{CH}$); 8.71 уш.с (1H, $\underline{CH=CCH_3}$); 8.70-8.76 м (2H, орто- C_6H_5); 9.13 уш.д (1H, $J=7.7$, C_6H_4). Найдено, %: C 70.47; H 3.72; N 14.48. $C_{34}H_{22}N_6O_4$. Вычислено, %: C 70.58; H 3.83; N 14.53.

6-(4-Нитробензил)-4-[(E)-2-(4-нитрофенил)-1-этенил]бензо[4',5']имидазо[2',1',6,1]-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (7). Выход 50.4%, т. пл. 310°С, R_f 0.31. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1671 (CO), 1604 (C=C-N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.44 с (2H, CH_2); 7.44-7.52 м (2H, Ar); 7.70-7.75 м (2H, $C_6H_4NO_2$); 7.80-7.85 м (1H, C_6H_4); 8.07-8.17 м (6H, Ar); 8.29-8.34 м (2H, $C_6H_4NO_2$); 8.41 уш. (1H); 8.93 уш. (1H); 12.49 уш. (1H, OH). Найдено, %: C 64.77; H 3.42; N 16.18. $C_{28}H_{18}N_6O_5$. Вычислено, %: C 64.86; H 3.50; N 16.21.

ԲԵՆԶՈ[4',5']ԻՄԻԴԱԶՈ[2',1':6,1]ՊԻՐԻԴՈ [2,3-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՍԻՆՆԵԶՎԱԾ ԶԳՎԱԾ Ս-ՆԱՄԱԿՅՎԱԾ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐ

Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Գ.Տ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ և Գ.Ն. ԴԱՆԱԳՈՒՅԱՆ

Հետազոտվել է 4-մեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրո[4',5']իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի (1), (RS)-4,6-դիմեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրո[4',5']իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինի (2) և 4-մեթիլ-5,6-դիհիդրո[4',5']իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդին-2-ոլի (3) կոնդենսացումը բենզալդեհիդի, 4-բենզիլօքսիբենզալդեհիդի, 4-նիտրոբենզալդեհիդի և թիոֆեն-2-կարբալդեհիդի հետ:

Պարզվել է, որ քացախանհիդրիդում բոլոր նշված տետրացիկլերի 6-րդ դիրքում գտնվող մեթիլենային խմբի հաշվին ընթանում է կոնդենսացում ալդեհիդների հետ, որն ուղեկցվում է 1,3-պրոտոտրոպ անցումով, ինչի հետևանքում առաջացած կրկնակի կապը էկզոցիկլիկ դիրքից տեղաշարժվում է դեպի օդակ և առաջանում են 2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[4',5']իմիդազո[2',1':6,1]պիրիդո[2,3-d]պիրիմիդինների 6-արիլ(հետերիլ)-4-մեթիլածանցյալներ: Կարևոր է նշել, որ այդ պայմաններում չորրորդ դիրքում գտնվող մեթիլ խումբը նշված ալդեհիդների հետ չի փոխազդում:

Ապացուցվել է, որ կոնդենսացումը չորրորդ դիրքում գտնվող մեթիլ խմբի հաշվին ընթանում է ցինկի քլորիդի ներկայությամբ իրականացվող հալեցման պայմաններում: Հաստատվել է նաև, որ 1 և 3 միացությունների դեպքում դա բերում է միաժամանակ ընթացող երկու կոնդենսացման ռեակցիաների իրականացման՝ 4-մեթիլ և վեցերորդ դիրքում գտնվող խմբերի հաշվին:

Հարկ է նշել, որ անկախ պայմաններից և միջավայրից նշված ալդեհիդները չեն փոխազդում 5-րդ դիրքի մեթիլենային և 6-րդ դիրքի մեթիլ խմբի հետ:

Մինիթեզված միացությունների կառուցվածքը ապացուցվել է ՄՄՊ, այդ թվում և NOESY, ինչպես նաև ռենտգենկառուցվածքային եղանակով:

SYNTHESIS OF EXTENDED π -CONJUGATED SYSTEMS BASED ON BENZO[4',5']IMIDAZO[2',1':6,1]PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE

A. A. HARUTYUNYAN^{1,2}, G. T. GHUKASYAN¹ and G. G. DANAGULYAN^{1,2}

¹Russian-Armenian (Slavonic) University
123, Hovsep Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

²The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Condensation reactions of 4-methyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine (**1**), (*RS*)-4,6-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']-imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine (**2**) and 4-methyl-5,6-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ol (**3**) with benzaldehyde, 4-benzyl-oxybenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde and thiophen-2-carbaldehyde have been investigated.

It is established that when boiling in acetic anhydride the condensation of the methylene group located in position 6 of the ring of all mentioned tetracycles with aldehydes appears to proceed in two stages. It is accompanied by a 1,3-prototropic shift with the resulting (due to condensation) double bond transition from the exocyclic position to the ring and the formation of fully conjugated 6-aryl(heteryl)-4-methyl derivatives of 2-phenyl-5,6-dihydrobenzo-[4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidines.

It is important that under these conditions (boiling in the acetic anhydride) the 4-methyl group of all compounds studied does not enter the condensation reactions with the mentioned aromatic aldehydes.

It is shown that the methyl group in position 4 of all studied condensed systems reacts with aldehydes only when fused in the presence of ZnCl₂. In the case of compounds 1 and 3, both nucleophilic centers – 4-methyl and 6-methylene groups are simultaneously involved in the reaction. This results in the formation of products of disubstitution in positions 4 and 6.

It has been proved that neither in acetic anhydride, nor in fusion with $ZnCl_2$, 5-methylene and 6-methyl groups of (*RS*)-4,6-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo [4',5']imidazo[2',1':6,1]pyrido [2,3-d] pyrimidine could condense with the explored aldehydes.

The structure of synthesized compounds was proved by 1H NMR spectroscopy, including NOESY, as well as X-ray diffraction analysis.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Арутюнян А.А.* Автореф. дисс. "Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азагетероциклов" доктора хим. наук. Ереван, 2017.
[2] Ger. Offen. 2,929,414. Pyrimido[5',4':5,6]pyrido[1,2-a]benzimidazoles. // Chem. Abstr., 1981, v. 95, 44732f.
[3] *Elwan N.M.* // J. Heterocycl. Chem., 2004, v. 41, p. 281.

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

А. А. АРУТЮНЯН^{1,2}
Г. Т. ГУКАСЯН¹
Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2}

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

Поступило 18 VII 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

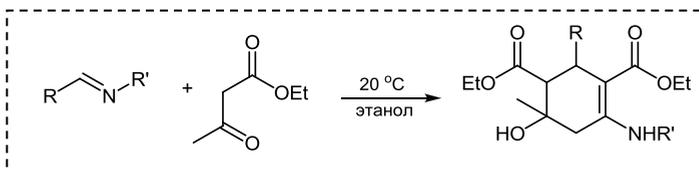
^b Институт органического катализа ИФОК Университета г. Росток
Германия, Росток, Д-180055, Бухбиндер штрассе, 5-6
Факс: E-mail:

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

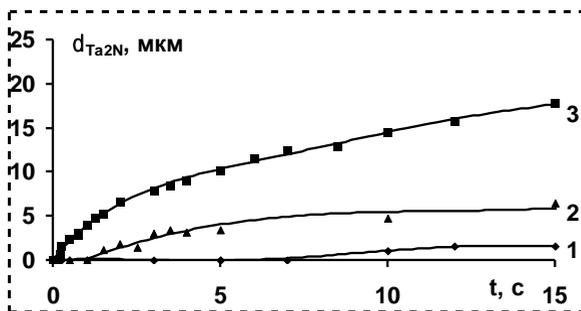
М. С. Саргсян
С. С. Айоцян
А. Х. Хачатрян
А. Э. Бадасян
С. Г. Конькова



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

Շահինյան Գ.Ա., Մարգարյան Շ.Ա. *Ն-հեպտան-նատրիումի բխ(2-էթիլհեքսիլ) սուլֆոսուլֆինատ-բևեռային ֆազ (Չուր+դիմեթիլֆորմամիդ (կամ ացետոնիտրիլ)) շրջված միջելային համակարգի ծավալային հատկությունները.....* 280

Աբովյան Լ.Ս., Կիրակոսյան Հ.Վ., Չարգարյան Ա.Գ., Խառատյան Ս.Լ. *Նիկելի և կոբալտի օքսիդների համատեղ վերականգնումն այրման ռեժիմում և Ni-Co համաձուլվածքների ստացումը.....* 292

Գրիգորյան Ռ.Ռ., Արսենտև Ս.Գ., Ալոյան Ս.Գ., Հարությունյան Վ.Ռ., Թավադյան Լ.Ա. *Վոլֆրամի կարբիդի ստացման եղանակի ազդեցությունը նրա կատալիտիկ ակտիվության վրա մեթանի ածխաթթվային փոխարկման ռեակցիայում.....* 303

Գուկասյան Պ.Ս. *Պրոպանի, Ն-հեքսանի և ցիկլոհեքսանի այրման համեմատական բնութագրերի հետազոտությունը սառը բոցերի տիրույթում.....* 315

Մանթաշյան Ա.Հ., Մակարյան Է.Մ., Էվինյան Մ.Ա. *Մեթանի օքսիդացման ռադիկալաչափայական պրոցեսի կինետիկական անալիզը, հիմնված բոլոր հնարավոր տարրական ռեակցիաների համակարգի վրա.....* 323

Օրգանական և կենսաօրգանական քիմիա

Խալաթյան Մ.Մ. *N-բենզոիլ- α , β -դեհիդրոթիրոզինի և N-բենզոիլ- α , β -դեհիդրո-3-ալիօքսիթիրոզինի մի քանի ամիդների և պեպտիդների սինթեզն ու հակառադիկալային հատկությունները.....* 341

Գյուլնազարյան Ա.Խ., Սահակյան Տ.Ա., Երեմյան Ա.Բ., Մուրադյան Գ.Մ., Թամազյան Ռ.Ա., Այվազյան Ա.Գ., Փանոսյան Հ.Ա. *Պրոպ-2-ին-1-իլ խումբ պարունակող ամոնիումային ազերի բրոմացումը.....* 352

Ծատուրյան Ա.Հ., Մինասյան Է.Վ., Դադայան Ա.Ս., Ստեփանյան Լ.Ա. *Հայաստանում աճող որոշ բույսերի ամինաթթվային կազմի որոշումը դրանց օրթո-ֆտալալդեհիդային ածանցիլաների ստացման եղանակով...* 359

Դանդյան Յու.Մ., Սարգսյան Տ.Հ., Ժամգարյան Ս.Մ., Գյուլումյան Է.Ա., Պողոսյան Մ.Վ., Փանոսյան Հ.Ա., Սարգսյան Ջ.Ս., Սադյան Ա.Ս. *N-տրեո-բուտօքսիկարբոնիլ-(S)-ալանիլգլիցիլ-(S)- β -(3-իզոբուտիլ-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)- α -ալանին տրիպեպտիդի սինթեզը և ազդեցության ուսումնասիրությունը գորշ նյութի նեյրոնների էլեկտրական ակտիվության վրա՝ Պարկինսոնի հիվանդության մոդելի պայմաններում.....* 368

Մարկոսյան Ա.Ի., Հայրապետյան Կ.Կ., Գաբրիելյան Ս.Հ., Մամյան Ս.Ս., Արսենյան Ֆ.Հ., Ավակիմյան Ջ.Ա., Մուրադյան Ռ.Ե. *4'-Ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նաֆթալին]-3'-կարբոնիտրիլի սինթեզը և որոշ փոխարկումները.....* 377

Իրադյան Մ.Ա., Իրադյան Ն.Ս., Համբարձումյան Ա.Ա., Փանոսյան Հ.Ա., Թամազյան Ռ.Ա., Այվազյան Ա.Գ., Հովհաննիսյան Գ.Շ., Ալվես դե Մուսա Ռ., Սաքանյան Վ.Ա. <i>4-Ալիլ-3-[2-(4-ալկոքսիֆենիլ)խինոլին-4- իլ]-4,5-դիհիդրո-1H-1,2,4-տրիազոլ-5-թիոնների ընտրողկան N-, S-ալկիլ- լումը տեղակալված բենզիլքլորիդներով: Սինթեզ, դոկինգ անալիզ և բջջաթունային ազդեցություն</i>	389
Հովակիմյան Ս.Ս., Չոխաջյան Է.Հ., Հայրապետյան Լ.Վ., Սեյրոն- յան Ա.Գ., Պահուքյան Ն.Հ. <i>Ազոտ պարունակող միացությունների ազ- դեցությունը լիպիդների գերօքսիդացման վրա</i>	407
Գաբաևա Վ.Վ., Բաղդասարյան Մ.Ռ., Ջաղացպանյան Ի.Ա., Նազար- յան Ի.Ս., Հակոբյան Ա.Գ. <i>Նոր թիենո[2,3-<i>b</i>]-թիոպիրանո[3,4-<i>e</i>]պի- րիդինների ածանցյալների սինթեզը և հակացնցումային ակտիվությունը</i>	413
Չաքարյան Գ.Բ. <i>3-Մեթիլպիրազոլի ալկիլացումը քլորացետոնիտրիլով N- մեթիլմորֆոլին-N-օքսիդ/H₂O համակարգում և ստացված առանձին իզոմերների հիդրոլիզը</i>	422

Նամակներ խմբագրությանը

Հովակիմյան Մ.Ժ., Գասպարյան Գ.Ծ., Պողոսյան Ա.Ս., Բիչախչյան Ա.Ս., Դերձյան Լ.Վ., Թամազյան Ռ.Ա., Այվազյան Ա.Գ. <i>Տրիֆենիլցիկլո- հեքս-2-ենիլֆոսֆոնիլումային բրոմիդի սինթեզը և SH- և NH-միացու- թյունների հետ փոխազդեցության առանձնահատկությունները</i>	428
Հարությունյան Ա.Ա., Ղուկասյան Գ.Տ., Դանազուլյան Գ.Հ. <i>Բենզո[4,5]իմի- դազոլ[2,1-<i>b</i>:6,1]պիրիդո [2,3-<i>d</i>]պիրիմիդինի հիման վրա սինթեզված ձգված π-համակցված համակարգեր</i>	434
Կանոններ հեղինակների համար	440

СОДЕРЖАНИЕ

Общая и физическая химия

- Шагинян Г.А., Маркарян Ш.А.* Объемные свойства обращенной мицеллярной системы *n*-гептан – бис-(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия – полярная фаза (вода+диметилформамид (или ацетонитрил)) .. 280
- Абовян Л.С., Киракосян А.В., Заргарян А.Г., Харатян С.Л.* Совместное восстановление оксидов никеля и кобальта в режиме горения и получение сплавов Ni-Co 292
- Григорян Р.Р., Арсентьев С.Д., Алоян С.Г., Арутюнян В.Р., Тавадян Л.А.* Влияние метода получения карбида вольфрама на его каталитическую активность в реакции углекислотной конверсии метана 303
- Гукасян П.С.* Сравнительные характеристики низкотемпературного горения пропана, нормального гексана и циклогексана в области холодных пламён 315
- Манташян А.А., Макарян Э.М., Эвинян М.А.* Кинетический анализ механизма радикально-цепного процесса окисления метана на основе набора всех возможных элементарных реакций..... 323

Органическая и биоорганическая химия

- Халатян М.М.* Синтез и антирадикальные свойства некоторых амидов и пептидов N-бензоил- α,β -дегидротирозина и N-бензоил- α,β -дегидро-3-алкокситирозина 341
- Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Еремян А.Б., Мурадян Г.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* Бромирование аммониевых солей, содержащих проп-2-ин-1-ильную группу 352
- Цатурян А.О., Минасян Э.В., Дадаян А.С., Степанян Л.А.* Определение аминокислотного состава некоторых растений, произрастающих на территории Армении, методом получения их орто-фталальдегидных производных 359
- Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Погосян М.В., Паносян Г.А., Саргсян Дж.С., Сагян А.С.* Синтез N-трет-бутоксикарбонил-(S)-аланилглицил-(S)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина и изучение воздействия трипептида на электрическую активность нейронов черной субстанции в условиях модели болезни Паркинсона 368
- Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсений Ф.Г., Авакимян Дж.А., Мурадян Р.Е.* Синтез и некоторые превращения 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила 377
- Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Оганесян Г.Ш., Алвес Де Суса Р., Саканян В.А.* Избирательное N-, S-алкилирование 4-аллил-3-[2-(4-алкоксифенил)хинолин-4-ил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов замещенными бензилхлоридами. Синтез, докинг анализ и цитотоксическое действие 389

<i>Овакимян С.С., Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Мелконян А.Г., Пагутян Н.А.</i> Действие азотсодержащих соединений на процесс липидной пероксидации	407
<i>Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Аюбян А.Г.</i> Синтез и противосудорожная активность новых производных тиено[2,3- <i>b</i>]тиопирано[3,4- <i>e</i>]пиридина.....	413
<i>Закарян Г.Б.</i> Алкилирование 3-метилпиразола хлорацетонитрилом в системе NMO/H ₂ O и гидролиз полученных индивидуальных изомеров	422

Письма в редакцию

<i>Овакимян М.Ж., Гаспарян Г.Ц., Погосян А.С., Бичахчян А.С., Дердзян Л.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.</i> Синтез и особенности реагирования трифенилциклогекс-2-енилфосфоний бромида с SH- и NH-содержащими соединениями	428
<i>Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Данагулян Г.Г.</i> Синтез протяженных π-конъюгированных систем на основе бензо[4',5']имидазо[2',1':6,1]пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидина	434

Правила для авторов	440
----------------------------------	-----

CONTENTS

General and Physical Chemistry

- Shahinyan G.A., Markarian Sh.A.* Volumetric properties of *n*-heptane–bis-(2-ethylhexyl) sulfosuccinate sodium salt – polar phase (water+dimethyl formamide (or acetonitrile)) reverse micelle system 280
- Abovyan L.S., Kirakosyan H.V., Zargaryan A.G., Kharatyan S.L.* Preparation of Ni-Co alloys by co-reduction of nickel and cobalt oxides under the combustion mode..... 292
- Grigoryan R.R., Arsentev S.D., Aloyan S.G., Arutyunyan V.R., Tavadyan L.A.* Influence of the method of tungsten carbide preparation on its catalytic activity in the reaction of carbon dioxide conversion of methane 303
- Ghukasyan P.S.* Comparative characteristics of low-temperature combustion of propane, normal hexane and cyclohexane in the field of cool flames 315
- Mantashyan A.A., Makaryan E.M., Evinyan M.A.* Kinetic analysis of the mechanism of radical-chain process of methane oxidation based on the set of all possible elementary reactions 323

Organic and Bioorganic Chemistry

- Khalatyan M.M.* Synthesis and antiradical activity of some amides and peptides of N-benzoyl- α,β -dehydrotyrosine and N-benzoyl- α,β -dehydro-3-alkoxytyrosine 341
- Gyulnazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Yeremyan A.B., Muradyan G.M., Tamazyan R.A., Ayyazyan A.G., Panosyan H.A.* Bromination of ammonium salts containing prop-2-yn-1-yl group 352
- Tsaturyan A.H., Minasyan E.V., Dadayan A.S., Stepanyan L.A.* Determination of the amino acid composition of some plants growing in the territory of armenia, the method of obtaining their orthoformal-aldehyde derivatives 359
- Danghyan Yu.M., Sargsyan T.H., Jamgaryan S.M., Gyulumyan E.A., Poghosyan M.V., Panosyan H.A., Sargsyan J.S., Saghyan A.S.* Synthesis of N-tret-butoxycarbonyl-(S)-alanyl-glycyl-(S)- β -(3-isobutyl-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl)- α -alanine and study of tripeptide effect on electric activity of neurons of black substance in conditions of model of Parkinson disease..... 368
- Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Muradyan R.E.* Synthesis and some transformations of 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carbonitrile 377
- Iradyan M.A., Iradyan N.S., Hambarzumyn A.A., Panosyan H.A., Tamazyan R.A., Ayyazyan A.G., Hovhannisyanyan G.Sh., Alves De Sousa R., Sakanyan V.A.* Selective N-, S-alkylation of 4-allyl-3-[2-(4-alkoxyphenyl)-quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones with substituted benzylchlorides. Synthesis, docking analysis cytotoxic action..... 389
- Ovakimyan S.S., Chukhajyan E.O., Ayrapetyan L.V., Melkonyan A.G., Pagutyanyan N.A.* The effect of nitrogen-containing compounds on the process of lipid peroxidation..... 407
- Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Hakobyan A.G.* Synthesis and anticonvulsant activity of new derivatives thieno[2,3-*b*]thiopyrano[3,4-*e*]pyridines..... 413
- 449

<i>Zakaryan G.B.</i> Alkylation of 3-methylpyrazole with chloroacetonitrile in the system of N-methylmorpholine-N-oxide/H ₂ O and hydrolysis of individual isomers.....	422
--	-----

Letters to Editors

<i>Ovakimyan M.Zh., Gasparyan G.Ts., Poghosyan A.S., Bichakhchyan A.S., Derdzyan L.V., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G.</i> Synthesis and peculiarities in the reactions of cyclohex-2-enyltriphenylphosphonium bromide with SH- and NH-containing compounds.....	428
<i>Harutyunyan A.A., Ghukasyan G.T., Danagulyan G.G.</i> Synthesis of extended π -conjugated systems based on benzo[4',5']imidazo[2',1': 6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine.....	434

Rules for Authors	440
--------------------------------	-----